



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA - PPGQUI

Luiz Henrique Sales de Menezes

Estudo químico e avaliação da citotoxicidade do extrato etanólico e frações de
Cereus jamacaru DC. (Cactaceae)

Uberlândia
2025

Luiz Henrique Sales de Menezes

Estudo químico e avaliação da citotoxicidade do extrato etanólico e frações de
Cereus jamacaru DC. (Cactaceae)

Defesa de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Química da Universidade
Federal de Uberlândia, como requisito parcial para
a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Amanda Danuello Pivatto
Coorientador: Prof. Dr. Marcos Pivatto

Uberlândia

2025

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M543 Menezes, Luiz Henrique Sales de, 1993-
2025 Estudo químico e avaliação da citotoxicidade do extrato
etanólico e frações de *Cereus jamacaru* DC. (Cactaceae) [recurso
eletrônico] / Luiz Henrique Sales de Menezes. - 2025.

Orientadora: Amanda Danuello Pivatto.

Coorientador: Marcos Pivatto.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-
graduação em Química.

Modo de acesso: Internet.

DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2025.556>

Inclui bibliografia.

1. Química. I. Pivatto, Amanda Danuello, 1981-, (Orient.). II.
Pivatto, Marcos, 1979-, (Coorient.). III. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Química. IV. Título.

CDU: 54

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico, 176, PPGQUI				
Data:	Vinte e sete de agosto de dois mil e vinte e cinco	Hora de início:	13:30	Hora de encerramento:	19:00
Matrícula do Discente:	12113QMI011				
Nome do Discente:	Luiz Henrique Sales de Menezes				
Título do Trabalho:	Estudo químico e avaliação da citotoxicidade do extrato etanólico e frações de <i>Cereus jamacaru</i> DC. (Cactaceae)				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Medicinal, Química de Produtos Naturais e Síntese Orgânica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Investigação fitoquímica e farmacológica de espécies vegetais de uso popular no Brasil				
ODS 7	ODS 3 - Saúde e bem-estar: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades.				

Reuniu-se, de forma por webconferência, de forma remota pelo link <https://meet.google.com/sin-xzaq-msr>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: **Alberto de Oliveira**, da Universidade Federal de Uberlândia; **Aline Coqueiro**, da Universidade Estadual de Ponta Grossa; **Luís Carlos Scalon Cunha**, do Instituto Federal do Triângulo Mineiro; **Luís Octávio Regasini**, da Universidade Estadual Paulista e **Amanda Danuello Pivatto**, orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, **Dra. Amanda Danuello Pivatto**, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Alberto de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/08/2025, às 18:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Danuello Pivatto, Professor(a) do Magistério Superior**, em 27/08/2025, às 18:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luis Octavio Regasini, Usuário Externo**, em 27/08/2025, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luís Carlos Scalon Cunha, Usuário Externo**, em 27/08/2025, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Coqueiro, Usuário Externo**, em 28/08/2025, às 09:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6564955** e o código CRC **1D1263AF**.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus.

A minha família, minha mãe Rosemary, meu irmão Luiz Roberto e minha noiva Adrielle pelo apoio e suporte.

A minha orientadora professora Dra Amanda Danuello, pela confiança, compreensão, disposição e pelos ensinamentos.

Ao professor Dr Marcos Pivatto, pelos ensinamentos e pela contribuição permitindo o aprimoramento desse trabalho.

Ao pessoal do NPCbio pelo acolhimento e suporte ao longo da realização desse trabalho.

Aos técnicos Dr João Luiz Bronzel Júnior e Dra Juliana Rodrigues pelas análises de espectrometria de massas.

Ao Instituto de Química da UFU, o Programa de Pós Graduação em Química e a UFU pelo espaço cedido para a realização desse projeto.

A Dra. Arlene Bispo dos Santos Nossol, pela análise cromatográfica.

As Dra Paula Rezende Teixeira e Leticia Veras Costa Lotufo pelas análises citotóxicas.

A Dra Rosana Romero pela identificação do material vegetal.

A CAPES pela bolsa concedida e ao INCT-BioNat pelo apoio financeiro ao projeto vinculado a este trabalho.

Resumo

O presente estudo avaliou o potencial citotóxico do extrato etanólico do cladódio de *Cereus jamacaru* e de suas frações frente à linhagem HCT-116 (carcinoma colorretal), correlacionando bioatividade ao perfil químico obtido por cromatografia e espectrometria de massas. O extrato foi particionado em hexano, diclorometano, acetato de etila e fase hidrometanólica, com rendimentos semelhantes entre as frações orgânicas e predominância da fase polar. A citotoxicidade foi determinada pelo ensaio de MTT, com triagem inicial a 50 e 5 µg/mL e determinação de IC₅₀ das amostras ativas. A caracterização química utilizou CLUE–IES–EM/EM para compostos pouco voláteis/termolábeis e CG–IE–EM (70 eV) para voláteis e semivoláteis. As redes moleculares (GNPS) foram geradas com cosseno $\geq 0,7$ e ≥ 6 picos pareados e visualizadas no Cytoscape. Na triagem a 50 µg/mL, a FHC apresentou a maior inibição ($88,59 \pm 10,88\%$), seguida do extrato etanólico ($59,17 \pm 4,17\%$) e da FDC ($65,91 \pm 14,03\%$), enquanto a FAC foi pouco ativa ($38,29 \pm 7,41\%$). Como controle positivo, a doxorrubicina (DOX) apresentou inibição de $88,95 \pm 0,76\%$. O subfracionamento manteve alto desempenho ($\geq 75\%$ de inibição em 16 subfrações de FHC e 10 de FDC). Os IC₅₀ confirmaram maior potência de FHC (41,30 µg/mL) e FDC (46,61 µg/mL), com destaque para as subfrações de FHC ($\approx 43\text{--}58$ µg/mL) e FD-3 (39,02 µg/mL). Foram anotados majoritariamente ácidos graxos e seus derivados, como ácido láurico, ácido palmítico, palmitato de etila, linoleato de metila e fitol, o que é consistente com o maior efeito das frações de menor polaridade. As análises em IES⁺ e IES⁻ evidenciaram a detecção preferencial de lipídeos neutros e terpenoides no modo positivo, e de compostos mais polares e ácidos no modo negativo. Os resultados indicam que o *Cereus jamacaru* é uma fonte promissora de metabólitos citotóxicos contra HCT-116, com destaque para frações apolares, e que a integração entre CLUE–IES–EM/EM e CG–IE–EM, associada a redes GNPS, permitiu vincular classe química (derivados de ácidos graxos, ésteres e terpenoides) à bioatividade, fornecendo um roteiro robusto para futuros estudos de isolamento, elucidação estrutural e investigação dos mecanismos de ação.

Palavras-chave: *Cereus jamacaru*; HCT-116; CLUE–IES–EM/EM; CG–EM (IE); redes moleculares; ácidos graxos; terpenoides.

Abstract

This study evaluated the cytotoxic potential of the ethanolic extract from *Cereus jamacaru* cladodes and its fractions against the HCT-116 (colorectal carcinoma) cell line, correlating bioactivity with the chemical profile obtained by chromatography and mass spectrometry. The extract was partitioned into hexane, dichloromethane, ethyl acetate, and hydromethanolic phase, with similar yields among the organic fractions and predominance of the polar phase. Cytotoxicity was determined using the MTT assay, with an initial screening at 50 and 5 $\mu\text{g/mL}$ and IC_{50} determination for the active samples. Chemical characterization employed UHPLC–ESI–MS/MS for low-volatility/thermolabile compounds and GC–EI–MS (70 eV) for volatile and semi-volatile ones. Molecular networks (GNPS) were generated with cosine ≥ 0.7 and ≥ 6 matched peaks and visualized in Cytoscape. In screening at 50 $\mu\text{g/mL}$, FHC showed the highest inhibition ($88.59 \pm 10.88\%$), followed by the ethanolic extract ($59.17 \pm 4.17\%$) and FDC ($65.91 \pm 14.03\%$), while FAC was less active ($38.29 \pm 7.41\%$). As a positive control, doxorubicin (DOX) showed inhibition of $88.95 \pm 0.76\%$. Subfractionation maintained high performance ($\geq 75\%$ inhibition in 16 FHC subfractions and 10 FDC subfractions). The IC_{50} values confirmed the greater potency for FHC (41.30 $\mu\text{g/mL}$) and FDC (46.61 $\mu\text{g/mL}$), with emphasis on the subfractions of FHC ($\approx 43\text{--}58$ $\mu\text{g/mL}$) and FD-3 (39.02 $\mu\text{g/mL}$). Fatty acids and their derivatives were mostly annotated, such as lauric acid, palmitic acid, ethyl palmitate, methyl linoleate, and phytol, which is consistent with the greater effect of the less polar fractions. Analyses in ESI^+ and ESI^- showed preferential detection of neutral lipids and terpenoids in the positive mode, and of more polar and acidic compounds in the negative mode. The results indicate that *Cereus jamacaru* is a promising source of cytotoxic metabolites against HCT-116, with emphasis on apolar fractions, and that the integration between UHPLC–ESI–MS/MS and GC–EI–MS, associated with GNPS networks, allowed linking chemical class (fatty acid derivatives, esters, and terpenoids) to bioactivity, providing a robust framework for future studies of isolation, structural elucidation, and investigation of mechanisms of action.

Keywords: *Cereus jamacaru*; HCT-116; UHPLC–ESI–MS/MS; GC–MS (EI); molecular networks; fatty acids; terpenoids.

Lista de figuras

Figura 1. Mapa de biomas e sistemas costeiro-marinho do Brasil.	16
Figura 2. Partes do <i>Cereus jamacaru</i> DC.....	18
Figura 3. Ilustração do cladódio de <i>C. jamacaru</i>	19
Figura 4. Obtenção dos cladódios de <i>Cereus jamacaru</i> DC.....	56
Figura 5. Processo de preparo de <i>Cereus jamacaru</i> . A= remoção de espinhos; B= remoção do lenho; C= Cladódios <i>in natura</i>	57
Figura 6. Exsicata (voucher HUH85657) de <i>Cereus jamacaru</i> DC. depositada no herbário uberlandense da Universidade Federal de Uberlândia coletada em Santa Inês – Bahia (13°17'18.2"S; 39°48'29.6"W) em 04 de Junho de 2021.	58
Figura 7. Extração líquido-líquido do extrato etanólico (EXT-C) de <i>C. jamacaru</i>	60
Figura 8. Fluxograma do fracionamento cromatográfico em coluna de sílica da fração hexano (FHC) de <i>Cereus jamacaru</i>	61
Figura 9. Fluxograma do fracionamento cromatográfico em coluna de sílica da fração diclorometano (FDC) de <i>Cereus jamacaru</i>	62
Figura 10. Porcentagem de inibição do crescimento de células HCT-116 (carcinoma colorretal) (eixo Y) em relação ao extrato, às frações e ao controle (doxorubicina) testados em uma concentração de 50 µg/mL (eixo X). Valores: média ± EPM (erro padrão da média).	71
Figura 11. Porcentagem de inibição do crescimento de células HCT-116 (carcinoma colorretal) (eixo Y) em relação às subfrações da cromatografia em coluna testada em uma concentração de 50 µg/mL (eixo X). Valores: média ± EPM (erro padrão da média).	72
Figura 12. Compostos anotados nas frações hexano e diclorometano de <i>C. jamacaru</i> usando análise de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG–EM–IE 70 eV).	82
Figura 13. Representação da rede molecular das frações hexano (azul) e diclorometano (laranja) de <i>C. jamacaru</i> usando cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG–EM–IE, 70 eV).....	84
Figura 14. Grupo destacado de ácidos graxos e seus derivados presentes no <i>C. jamacaru</i> , filtrados pelo tempo de retenção (t_R). Frações hexano (azul) e	

diclorometano (laranja). O tamanho do nó representa abundância relativa do íon e a largura da borda reflete a similaridade de cosseno.....	86
Figura 15. Rede molecular filtrada por tempo de retenção (t_R).....	87
Figura 16. Estrutura do ácido palmítico 29	95
Figura 17. Espectro de massas da substância 29	96
Figura 18. Proposta de fragmentação para substância 29	97
Figura 19. Estrutura do ácido mirístico 16	97
Figura 20. Estrutura do palmitato de metila 28	99
Figura 21. Estrutura do palmitato de etila 30	99
Figura 22. Estrutura da substância 42	103
Figura 23. Estrutura da substância 50	104
Figura 24. Espectro de Massas da substância 50	105
Figura 25. Proposta de fragmentação para substância 50	106
Figura 26. estrutura da substância 54	106
Figura 27. Estrutura da substância 57	108
Figura 28. Espectro de Massas da substância 57	108
Figura 29. Proposta de fragmentação para a substância 57	109
Figura 30. Estrutura do campesterol 47	113
Figura 31. Espectro de Massas da substância 47	114
Figura 32. Proposta de fragmentação para substância 47	114
Figura 33. Estrutura do γ -sitosterol 52	116
Figura 34. estrutura do Colestanol 41	117
Figura 35. Estrutura da substância 53	118
Figura 36. Estrutura da substância 6	120
Figura 37. Espectro de Massas da substância 6	120
Figura 38. Proposta de fragmentação da substância 6	120
Figura 39. Estrutura da substância 2	121
Figura 40. Estrutura da substância 4	121
Figura 41. Representação da rede molecular do extrato etanólico e frações de <i>C. jamaru</i> usando ionização por eletrospray no modo de ionização negativa. As cores dos nós indicam o grupo de amostra. Cada nó é exibido como gráfico de pizza proporcional à contribuição relativa de cada grupo.	123

Figura 42. Estruturas das possíveis substâncias anotadas pelo GNPS no modo de ionização negativa.....	127
Figura 43. Estrutura geral de um flavonoide e sua respectiva numeração.....	128
Figura 44. Estrutura da substância 58	129
Figura 45. EM–IES alta resolução para a substância 58	129
Figura 46. Proposta de fragmentação da substância 58	130
Figura 47. Estrutura da substância 60	131
Figura 48. EM–IES alta resolução para a substância 60	131
Figura 49. Proposta de fragmentação da substância 60	132
Figura 50. Estrutura da substância 61	133
Figura 51. EM–IES alta resolução para a substância 61	133
Figura 52. Proposta de fragmentação da substância 61	133
Figura 53. Estrutura da substância 62	134
Figura 54. EM–IES alta resolução para a substância 62	134
Figura 55. Proposta de fragmentação da substância 62	135
Figura 56. Estrutura da substância 63	136
Figura 57. EM–IES alta resolução para a substância 63	136
Figura 58. Estrutura da substância 64	137
Figura 59. Estrutura da substância 65	138
Figura 60. EM–IES alta resolução para a substância 65	138
Figura 61. Proposta de fragmentação da substância 65	138
Figura 62. Estrutura da substância 67	139
Figura 63. Espectro de massas EM/EM de alta resolução para a substância 67 ...	139
Figura 64. Proposta de fragmentação da substância 67	140
Figura 65. Representação da rede molecular do extrato etanólico e frações de <i>C. jamacaru</i> usando ionização por eletrospray no modo de ionização positiva. As cores dos nós indicam o grupo de amostra. Cada nó é exibido como gráfico de pizza proporcional à contribuição relativa de cada grupo.	141
Figura 66. Estrutura das possíveis substâncias anotadas pelo GNPS no modo positivo.	144
Figura 67. Ampliação do cluster da rede molecular do modo positivo.....	145
Figura 68. EM–IES alta resolução para a substância 68	146
Figura 69. Proposta de fragmentação da substância 68	146

Figura 70. EM–IES alta resolução para a substância 69	147
Figura 71. Proposta de fragmentação da substância 69	147
Figura 72. EM–IES alta resolução para a substância 70	148
Figura 73. Proposta de fragmentação da substância 70	149
Figura 74. Estrutura da substância 71	150
Figura 75. EM–IES alta resolução para a substância 71	150
Figura 76. Proposta de fragmentação da substância 71	150

Lista de Tabelas

Tabela 1. Substâncias anotadas e identificadas em diferentes partes de <i>Cereus jamacaru</i> DC.	24
Tabela 2. Atividades Biológicas relatadas nas diferentes partes de (<i>Cereus jamacaru</i> DC.).	45
Tabela 3. Massas obtidas na extração etanólica de <i>Cereus jamacaru</i>	67
Tabela 4. Rendimentos obtidos da extração líquido-líquido.	68
Tabela 5. Valores de concentração inibitória de 50% (IC ₅₀) dos extratos e frações de <i>C. jamacaru</i> contra células tumorais humanas HCT-116.....	74
Tabela 6. Compostos anotados nas frações hexano e diclorometano e subfrações obtidas de <i>C. jamacaru</i> usando a análise de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG–EM–IE 70 eV).....	78
Tabela 7. Anotação das substâncias nas frações hexano e diclorometano e subfrações de <i>C. jamacaru</i> por redes moleculares.....	91
Tabela 8. Anotação das substâncias no extrato e frações de <i>C. jamacaru</i> por redes moleculares no modo de ionização negativa.....	126
Tabela 9. Anotação dos compostos no extrato etanólico e frações de <i>C. jamacaru</i> por redes moleculares ordenados pelo tempo de retenção – modo de ionização negativa.	128
Tabela 10. Anotação das substâncias no extrato e frações de <i>C. jamacaru</i> por redes moleculares no modo de ionização positiva.	143
Tabela 11. Anotação dos compostos no extrato etanólico e frações de <i>C. jamacaru</i> por redes moleculares ordenados pelo tempo de retenção – Modo Positivo.	144

Lista de abreviaturas

AG	ácidos graxos
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
AZA	ácido azelaico
C(<i>P_z</i>)	número de carbonos do alcano
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CCD	cromatografia em camada delgada
CCR	câncer colorretal
CG–EM	cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas
CG–EM–IE 70 eV	cromatografia a gás com ionização por elétrons acoplada à espectrometria de massas
CIM	concentração inibitória mínima
CLUE–EM	cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas
CLUE–IES–QTOF–EM	cromatografia líquida de ultra eficiência com ionização por eletrospray e analisador quadrupolo-tempo-de-voo acoplada à espectrometria de massas
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucleico
DOX	doxorubicina
EAG	ésteres de ácidos graxos
EPM	erro padrão da média
EXT-C	extrato etanólico de <i>C. jamacaru</i>
FAC	fração de acetato de etila de <i>C. jamacaru</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDC	fração de diclorometano de <i>C. jamacaru</i>
FHC	fração de hexano de <i>C. jamacaru</i>
FHID	fração de hidrometanólica de <i>C. jamacaru</i>
FIT	teste imunológico fecal (<i>Fecal immunochemical test</i>)
FIT-DNA	teste de DNA fecal associado ao FIT
GNPS	<i>Global Natural Products Social Molecular Networking</i>

HCT-116	linhagem celular humana de carcinoma colorretal
IA	índices aritméticos
IC ₅₀	concentração inibitória de 50%
IE	ionização por elétrons
IES	ionização por eletrospray
IESS	Instituto de Estudos de Saúde Suplementar
iFOBT	teste imunológico de sangue oculto nas fezes (<i>immunochemical Fecal Occult Blood Test</i>)
IMS	instabilidade de microssatélites
INCA	Instituto Nacional de Câncer
<i>m/z</i>	razão massa carga
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i> (biblioteca de espectros)
NMT	N-miristoiltransferase
PA	para análise
PAF	polipose adenomatosa familiar
RDA	retro-Diels-Alder
RMN	ressonância magnética nuclear
RPMI	<i>Rosswill Park Memorial Institute</i> (Meio de cultura)
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>t_R</i>	tempo de retenção
<i>t_R(P_Z)</i>	tempos de retenção do alceno anterior
<i>t_R(P_Z+1)</i>	tempos de retenção do alceno posterior
<i>t_R(x)</i>	tempo de retenção dos compostos analisados
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
UNESP	Universidade Estadual Paulista
USP	Universidade de São Paulo
UV	ultravioleta

Sumário

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 <i>CEREUS JAMACARU</i> DC. (MANDACARU)	17
1.2 CÂNCER COLORRETAL (CCR)	46
1.3 REDES MOLECULARES	53
2. OBJETIVOS	55
2.1 OBJETIVO GERAL	55
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	56
3.1 SOLVENTES E REAGENTES	56
3.2 COLETA E PREPARO DO MATERIAL VEGETAL	56
3.3 PREPARO DOS EXTRATOS	59
3.3.1 Obtenção do extrato etanólico	59
3.3.2 Fracionamento do extrato etanólico por extração líquido-líquido	59
3.4 FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS POR MEIO DE CROMATOGRAFIA EM COLUNA	60
3.4.1 Fracionamento da fração hexano (FHC)	60
3.4.2 Fracionamento da fração diclorometano (FDC)	61
3.5 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS PELO MÉTODO MTT	62
3.5.1 Cultura celular	62
3.5.2 Ensaio de citotoxicidade	62
3.6 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)	63
3.8 CONSTRUÇÃO DE REDE MOLECULAR UTILIZANDO GNPS	65
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
4.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS E FRACIONAMENTO DE <i>C. JAMACARU</i>	67
4.2 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE	69
4.3 ANÁLISES CROMATOGRÁFICAS E DE GNPS	76
4.3.1 Cromatografia a Gás	76
4.3.2 GNPS	83

4.3.3 Classes químicas anotadas por Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas com ionização por impacto de elétrons (CG–EM–IE, 70 eV) nas frações ativas de hexano e diclorometano.....	94
4.4 ANOTAÇÃO DE COMPOSTOS POR CLUE–IES–QTOF–EM E GNPS	121
4.4.1 Análise dos espectros de massas com ionização por eletrospray no modo de ionização negativa obtidos dos extratos e frações de <i>C. jamacaru</i>	122
4.4.2 Anotação dos compostos por CLUE–IES–QTOF–EM no modo de ionização negativa	127
4.4.3 Análise dos espectros de massas com ionização por eletrospray no modo de ionização positiva obtidos dos extratos e frações de <i>C. jamacaru</i>	140
4.4.4 Anotação dos compostos por CLUE–IES–QTOF–EM no modo de ionização positiva	144
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	152
REFERÊNCIAS	154
Apêndices.....	182

1 INTRODUÇÃO

Os produtos naturais têm desempenhado um papel de destaque no tratamento de inúmeros problemas de saúde. Segundo Newman e Cragg (2020), aproximadamente 66% dos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) entre os anos de 1981 e 2019 foram influenciados de alguma forma pelos produtos naturais. Esses compostos estão amplamente distribuídos na natureza e podem ser obtidos de diversas fontes, como microrganismos, organismos marinhos e plantas (ATANASOV et al., 2015), sendo esta última matriz utilizada para fins medicinais desde 2600 a.C. (BORCHARDT, 2002). Estima-se que a medicina tradicional, base da evolução da medicina moderna, se fundamenta em observações e crenças relacionadas ao uso de plantas medicinais (ABURJAI et al., 2007; ATANASOV et al., 2015). Nesse contexto, é importante destacar os metabólitos que são produzidos por organismos, especialmente plantas (SHAHI e MAFU, 2021). Muitos desses metabólitos possuem propriedades medicinais contribuindo para o desenvolvimento de novos fármacos (ATANASOV et al., 2015; NEWMAN e CRAGG, 2020).

O Brasil possui uma das maiores biodiversidades do mundo, com mais de 45 mil espécies de plantas catalogadas, equivalente a aproximadamente 22% do total de plantas do planeta (DUTRA et al., 2016). Essas plantas estão divididas por biomas, que são as variações ecológicas formadas pelas diversas zonas climáticas do país. Os biomas brasileiros são Amazônia, Cerrado, Mata Atlântica, Pantanal, Pampa e Caatinga (Figura 1). A Caatinga é o único bioma exclusivamente brasileiro, com uma vegetação típica conhecida como Floresta e Arbustos Tropicais Sazonalmente Secos (CARVALHO et al., 2023).

Figura 1. Mapa de biomas e sistemas costeiro-marinho do Brasil.



Fonte: IBGE, 2019.

A Caatinga compreende aproximadamente 935 mil Km², equivalente a 11% do território brasileiro e 70% da região Nordeste, abrangendo os estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Piauí, Sergipe e norte de Minas Gerais (RODRIGUES et al., 2018). É caracterizada por vegetação xerófila, composta por arbustos suculentos e cactos, com alta diversidade florística, com cerca de 1700 espécies de árvores e arbustos, das quais mais de 300 são endêmicas do bioma (JUSTINO et al., 2025). Além disso, esse bioma apresenta características distintas, tais como: baixa pluviosidade, elevada radiação ultravioleta (UV) e temperaturas elevadas. Cabe destacar que essa região é marcada por períodos

prolongados e irregulares de seca, cuja duração pode variar de meses a anos, dependendo da localidade (MOTA et al., 2019; MARQUES et al., 2021).

As condições climáticas e ambientais da Caatinga conferem a essa região uma biodiversidade singular, já que a vegetação enfrenta constantemente estresses ambientais devido ao clima severo, o que leva as plantas desse bioma a desenvolverem características químicas específicas. Entre elas, destacam-se a perda de folhas, o espessamento foliar, as alterações na síntese de metabólitos e as modificações morfológicas nas folhas, como a presença de espinhos. Essas peculiaridades representam um valioso recurso para a bioprospecção de compostos com atividades biológicas relevantes (MOTA et al., 2019; LUNA et al., 2020; MARQUES et al., 2021, CARVALHO et al., 2023). É importante destacar que, muitas dessas plantas são utilizadas pelas comunidades locais na medicina popular, o que reforça a relevância cultural e farmacológica dessas espécies. (LUNA et al., 2020; LUNA et al., 2022).

1.1 *CEREUS JAMACARU* DC. (MANDACARU)

O *Cereus jamacaru* DC., popularmente conhecido como mandacaru, cardeiro e jamacaru, é uma espécie de cacto pertencente à família Cactaceae, amplamente reconhecida por sua relevância ecológica, econômica e cultural no bioma Caatinga, sendo também um símbolo da resistência das plantas às condições extremas do semiárido brasileiro. Esse vegetal apresenta grande diversidade morfológica e importante função na estrutura ecológica da região. O crescente interesse por essa espécie se dá não apenas pela sua adaptabilidade ambiental, mas também pelo seu potencial de uso na medicina tradicional, alimentação e indústria, motivando estudos botânicos e ecológicos cada vez mais detalhados (MOTA et al., 2019).

A planta (Figura 2) normalmente atinge de 3 a 5 metros de altura (LORENZI, 2011; GEORGIN et al., 2020), podendo alcançar até cerca de 6 metros ou mais em condições favoráveis. Apresenta tronco lenhoso de 60 cm de diâmetro, possui espinhos que podem chegar a 20 cm de comprimento, com flores brancas de até 28 cm e fruto na forma de baga globosa a elipsoide, de cor alaranjada ou avermelhada. Sua anatomia inclui cutícula espessa, células parenquimáticas armazenadoras de água, estômatos profundos protegidos por tricomas e metabolismo fotossintético,

características típicas de cactáceas xerófitas (VATTA et al., 2011; NEPOMUCENO et al., 2017; GEORGIN et al., 2020; DUTRA et al., 2024).

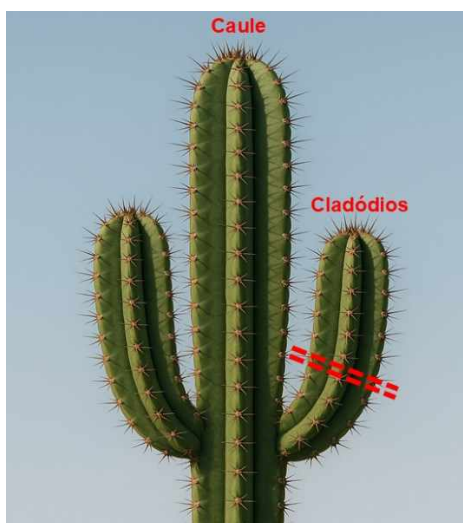
Figura 2. Partes do *Cereus jamacaru* DC.



Fonte: LORENZI, 2011.

Morfológicamente, *C. jamacaru* apresenta caule ereto, colunar e succulento, constituído por cladódios adaptados à retenção de água, com costelas longitudinais bem definidas e auréolas espinhosas distribuídas regularmente (Figura 3). Os cladódios podem se expandir ou contrair conforme a disponibilidade hídrica, variando de verde claro a glauco pela cerosidade epicuticular, com espinhos longos e rígidos emergindo das aréolas (CARDOSO et al., 2023).

Figura 3. Ilustração do cladódio de *C. jamacaru*.



Fonte: Elaborado pelo autor.

As flores de *C. jamacaru* são grandes, hermafroditas e de antese noturna, abrindo-se à noite e murchando ao amanhecer. As flores produzem néctar e são polinizadas principalmente por mariposas noturnas que as visitam à noite (ZANINA, 2013; ALBUQUERQUE-LIMA et al., 2023). Após a fecundação, surgem frutos do tipo baga, geralmente ovoide/globosa, carnosos e pigmentados, com polpa branca e numerosas sementes pretas de pequena dimensão (SILVA; ALVES, 2009; ABUD et al., 2013). As raízes fasciculadas são superficiais e adaptadas à absorção hídrica rápida após períodos secos (DE MEDEIROS et al., 2019).

O *C. jamacaru* ocorre naturalmente em regiões semiáridas da América do Sul, com predomínio no bioma Caatinga brasileiro, sendo endêmico do Nordeste e presente nos estados da Bahia, Pernambuco, Paraíba, Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte; também pode ser encontrado em algumas regiões do Sudeste e Centro Oeste (MOTA et al., 2019; GEORGIN et al., 2020; CARDOSO et al., 2023). Adaptado a solos rasos, pedregosos, arenosos e de baixa fertilidade, desenvolve-se bem em ambientes com altas temperaturas, baixa pluviosidade e intensa radiação solar, demonstrando ampla plasticidade ecológica (CARDOSO et al., 2023). Pode crescer em bordas de matas secas, regiões abertas de vegetação esparsa e áreas degradadas, evidenciando sua rusticidade (MOTA et al., 2019; CARDOSO et al., 2023). Modelagens de nicho ecológico indicam que sua área de distribuição poderá sofrer forte redução sob cenários futuros de mudanças climáticas, especialmente devido ao

aumento das temperaturas e à irregularidade das chuvas, embora a espécie apresente capacidade de ocupar diferentes micro-habitats (CARDOSO et al., 2023).

O *C. jamacaru* desempenha funções ecológicas essenciais: serve de alimento para aves (como periquito-da-Caatinga e gralha-cancã), pequenos mamíferos e lagartos, graças aos seus frutos carnosos (MOTA et al., 2019; GEORGIN et al., 2020; CARDOSO et al., 2023). Além de alimentar a fauna, *C. jamacaru* funciona como planta-nodrizza, oferecendo abrigo e suporte para outras espécies vegetais e ao formar micro-habitats em seus ramos e cavidades, facilita a regeneração vegetal, especialmente em áreas degradadas (MOTA et al., 2019; GEORGIN et al., 2020; CARDOSO et al., 2023). Atua na ciclagem de nutrientes em solos pobres, favorecendo a estrutura dos ecossistemas e servindo como indicador da degradação ambiental e da resiliência em áreas em restauração (MOTA et al., 2019).

Durante os períodos de maior aridez, *C. jamacaru* desempenha um papel de extrema importância, já que, devido às suas características, essa planta torna-se uma valiosa alternativa para alimentação dos rebanhos, sendo que cerca de 47% dos pequenos produtores dependem de *C. jamacaru* nas secas prolongadas (BEZERRA et al., 2013; GEORGIN et al., 2020; NEPOMUCENO et al., 2017; MATARUCO et al., 2023). Além disso, *C. jamacaru* contribui para a alimentação de famílias carentes, que consomem seus cladódios cozidos ou crus, bem como seus frutos (NEPOMUCENO et al., 2017).

Na medicina popular, há relatos do uso de *C. jamacaru* para o tratamento de infecção urinária (uso de cladódios) (DUTRA et al., 2018), problemas renais e hormonais (SARAIVA et al., 2015), e queixas hepáticas, respiratórias e gastrointestinais (usos tradicionais de frutos e cladódios) (DE ALBUQUERQUE et al., 2007; SILVA et al., 2014). Estudos experimentais *in vitro* confirmam atividades variadas quando se considera a parte da planta estudada: atividade antifúngica foi observada em extratos de raiz, caule e fruto (MOTA et al., 2019), atividade antioxidante predominou em extratos de fruto e cladódios (DUTRA et al., 2019; DOS SANTOS et al., 2021), atividade antimicrobiana foi detectada em extratos do lenho e córtex (DAVET et al., 2009); atividade anti-helmíntica foi descrita para cladódios (VATTA et al., 2011); e efeitos antitumorais/citotóxicos foram documentados principalmente para extratos de cladódios e frutos (DUTRA et al., 2018; DE MEDEIROS et al., 2019). Além das aplicações farmacológicas, investigações demonstraram potencial do mandacaru

como fonte de celulose (lenho e córtex) (NEPOMUCENO et al., 2017), nanocelulose (cladódios) (DIAS et al., 2023) e como bioissorvente (biomassa seca e lenho) (GEORGIN et al., 2020).

A composição química do *C. jamacaru* é um dos aspectos mais investigados atualmente devido à variedade de compostos bioativos encontrados em suas diferentes partes. Estudos fitoquímicos revelam que a planta possui ampla diversidade química distribuída entre frutos, cladódios, sementes, raízes, lenho e córtex, o que confere ao *C. jamacaru* propriedades funcionais e farmacológicas relevantes. Entre os principais compostos identificados estão flavonoides, alcaloides, taninos, fenóis, saponinas, terpenos, esteróis/esteroides, mucilagens, carotenoides e compostos voláteis. Essa diversidade de metabólitos está associada a atividades biológicas importantes, reforçando seu potencial para aplicações terapêuticas, nutricionais, farmacêuticas, alimentares e cosméticas (BEVILAQUA et al., 2015; DUTRA et al., 2018; DE MEDEIROS et al., 2019; DOS SANTOS et al., 2021; MARTINS et al., 2022; BRITO et al., 2023; MATARUCO et al., 2023). Essas substâncias desempenham papéis essenciais na defesa da planta contra herbívoros, microrganismos e radiação ultravioleta, além de contribuírem para suas propriedades farmacológicas e funcionais.

Flavonoides e compostos fenólicos como kaempferol, miricetina, rutina foram identificados em extratos do fruto e do cladódio de *C. jamacaru*, esses compostos são reconhecidos por sua potente atividade antioxidante, protegendo as células contra danos causados por radicais livres, e por suas propriedades anti-inflamatórias (DUTRA et al., 2018; DE MEDEIROS, et al., 2019; DOS SANTOS et al., 2020; SANTOS et al., 2021; MARTINS et al., 2022). Além dos flavonoides, foram detectados no cladódio e no fruto do *C. jamacaru*, compostos fenólicos como antraquinona, ácido benzoico e ácido cinâmico, que, em ensaios *in vitro*, apresentam atividade citotóxica contra linhagens tumorais, o que não implica toxicidade do alimento ou da espécie em uso tradicional (DE MEDEIROS, et al., 2019; DOS SANTOS et al., 2021).

Importante distinguir “citotoxicidade *in vitro*” de “toxicidade para consumo”. No contexto alimentar, o fruto de *C. jamacaru* é comestível e já foi caracterizado e avaliado com foco no uso humano (*in natura* e processado), apresentando perfil nutricional e capacidade antioxidante (SILVA; ALVES, 2009; SOARES et al., 2021). Os cladódios são amplamente usados como forragem no Semiárido; na prática, realiza-

se a tosta/queima dos espinhos antes do fornecimento aos animais (SILVA; ALVES, 2009; SILVA et al., 2020). Em modelos animais, o extrato etanólico de cladódios de *C. jamacaru* não apresentou citotoxicidade nos parâmetros avaliados, mas elevou a frequência de micronúcleos em dose alta, sugerindo potencial genotóxico (DE MEDEIROS et al., 2019). Assim, “ação citotóxica *in vitro*” reportada em cultura celular não equivale automaticamente à “toxicidade alimentar” da planta.

Nos cladódios de *C. jamacaru*, foram identificados diversos alcaloides, com destaque para a tiramina, *N*-metiltiramina e hordenina (DUTRA et al., 2018; DE MEDEIROS et al., 2019; MARTINS et al., 2022; BRITO et al., 2023). Esses compostos pertencem ao grupo das aminas biogênicas e possuem reconhecidas atividades farmacológicas. A tiramina é conhecida por seu efeito vasodilatador e por influenciar a atividade do sistema nervoso central, enquanto a *N*-metiltiramina apresenta propriedades estimulantes e antimicrobianas (DUTRA et al., 2018). Além disso, a presença de alcaloides nos cladódios tem sido associada à atividade antitumoral, como demonstrado por Dutra et al. (2018), que observaram efeitos citotóxicos seletivos contra células de sarcoma 180, indicando o potencial de uso dos extratos da planta como agentes antineoplásicos.

As sementes de *C. jamacaru* apresentam uma composição lipídica rica e funcional, destacando-se os ácidos graxos insaturados linoleico (ômega-6) e oleico (ômega-9), além dos palmítico e esteárico, em proporções relevantes (BEVILAQUA et al., 2015; MATARUCO et al., 2023). Essa combinação confere ao óleo das sementes perfil equilibrado de ácidos graxos, com potencial nutracêutico e cardioprotetor. No cladódio, também foram identificados ácidos graxos (DE MEDEIROS et al., 2019). Adicionalmente, quantificaram-se frações significativas de tocoferóis, reconhecidos por ação antioxidante, com benefícios para a saúde cardiovascular e possíveis efeitos antidiabéticos (MATARUCO et al., 2023). Esses constituintes são valorizados na formulação de alimentos funcionais e cosméticos, por contribuírem para a estabilidade oxidativa de matrizes lipídicas (DE LIMA et al., 2024; SOUZA et al., 2024).

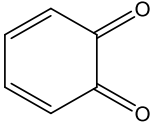
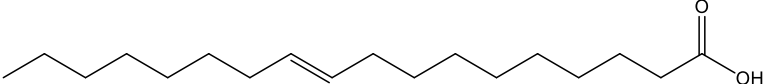
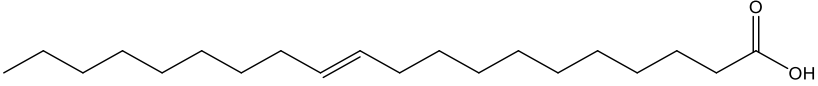
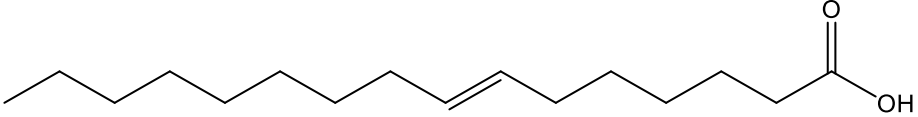
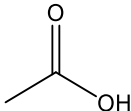
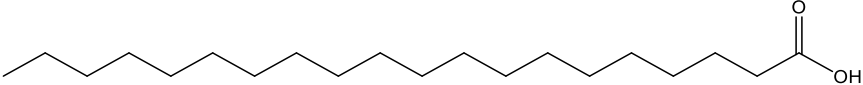
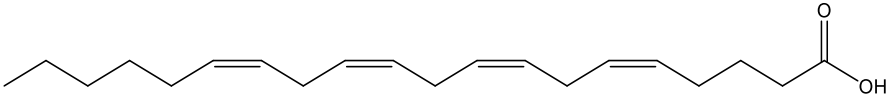
A composição química do mandacaru varia significativamente conforme a parte da planta, o método de extração e o processamento empregados, o que ajuda a explicar a diversidade de efeitos biológicos e aplicações potenciais da espécie (DE LIMA et al., 2024). Nos cladódios, destacam-se polissacarídeos mucilaginosos (fibras dietéticas), responsáveis pelo efeito espessante/estabilizante, e polifenóis (incluindo

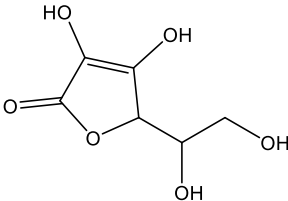
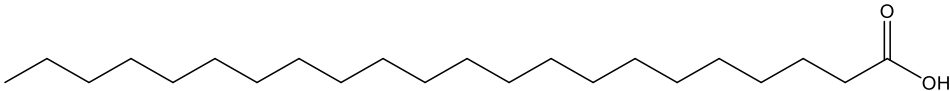
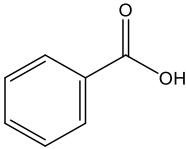
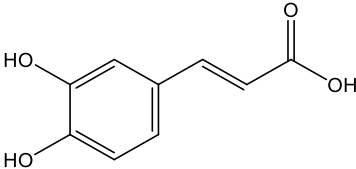
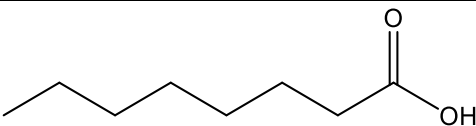
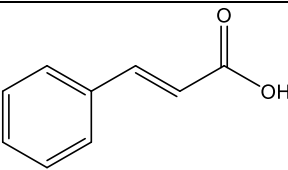
flavonoides e taninos); em extratos aquoso e etanólico detectam-se alcaloides e antraquinonas, e saponinas sobretudo no etanólico (MARTINS et al., 2023; DE LIMA et al., 2024). Os frutos são ricos em compostos fenólicos e voláteis aromáticos, com relevância funcional e sensorial em alimentos; como adjunto cervejeiro, a polpa elevou o teor fenólico e a atividade antioxidante e modulou o perfil volátil da bebida (DA-SILVA et al., 2023). As sementes fornecem óleo com perfil de ácidos graxos e bioativos de interesse; quanto obtido por propano pressurizado (105 bar), apresenta maior teor de γ -tocoferol e γ -sitosterol, além de índices de saúde superiores e maior inibição de α -glicosidase (indicando potencial antidiabético) em comparação ao Soxhlet (MATARUCO et al., 2023). Por sua vez, lenho e córtex são fontes de fenólicos e outras classes de interesse; extratos hidroalcoólicos de *C. Jamacaru* apresentam atividade antioxidante/citotóxica e triagem fitoquímica positiva para fenólicos e alcaloides, enquanto revisões sobre a flora da Caatinga destacam terpenos e esteroides associados a efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos (DUTRA et al., 2018; SOUZA et al., 2024).

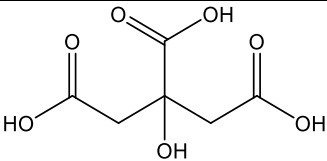
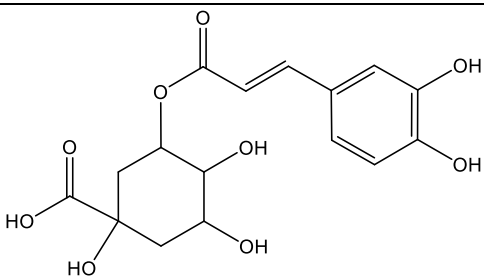
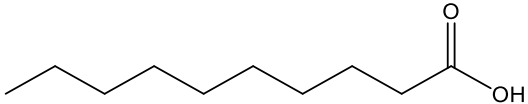
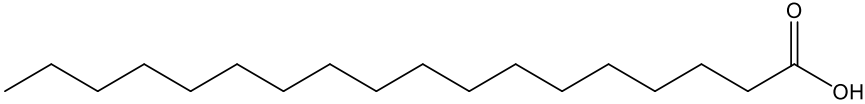
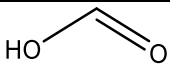
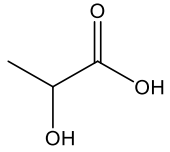
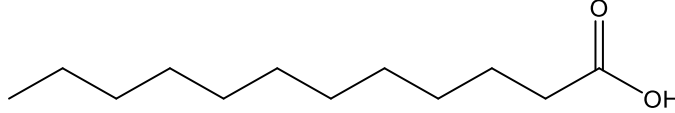
Essa distribuição diferenciada de metabólitos entre os tecidos vegetais justifica a amplitude de usos tradicionais e inovadores atribuídos ao *C. jamacaru*, e reforça seu valor como fonte promissora de produtos naturais bioativos com aplicações nas áreas alimentar, farmacêutica, cosmética e biotecnológica.

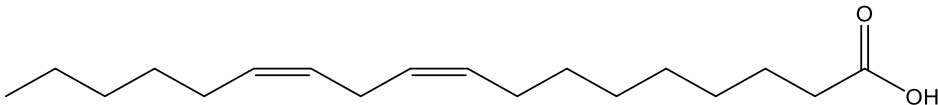
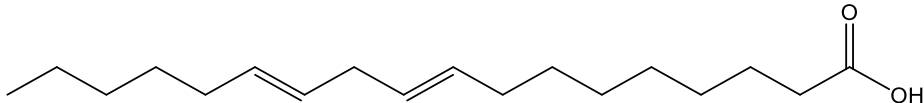
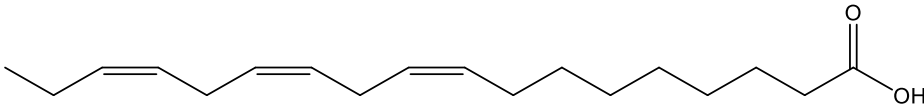
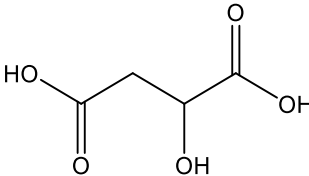
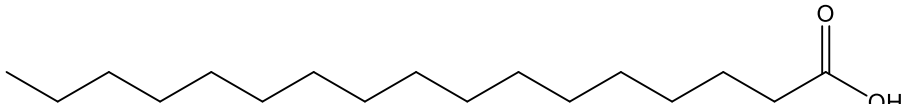
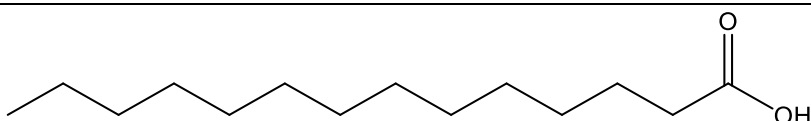
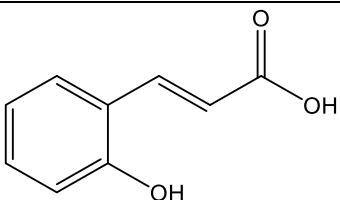
A Tabela 1 sintetiza as substâncias identificadas em *Cereus jamacaru*, organizadas por parte da planta e classe química, com as respectivas referências. Esse quadro funciona como um mapa de ocorrência, permitindo localizar rapidamente os metabólitos por órgão e orientar as discussões subsequentes. Avanços em técnicas de extração e caracterização têm permitido a identificação de compostos com propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e funcionais, destacando o *C. jamacaru* como um recurso estratégico do semiárido brasileiro. A diversidade química de *C. jamacaru* sustenta suas propriedades terapêuticas, alimentares e tecnológicas, justificando o crescente interesse para seu uso nas indústrias farmacêutica, cosmética e de alimentos funcionais.

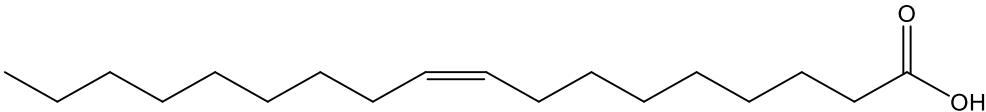
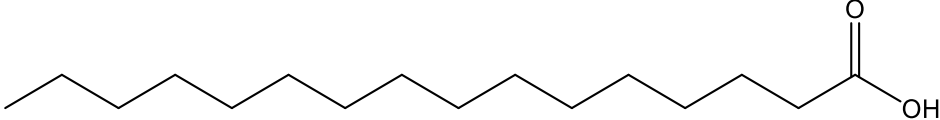
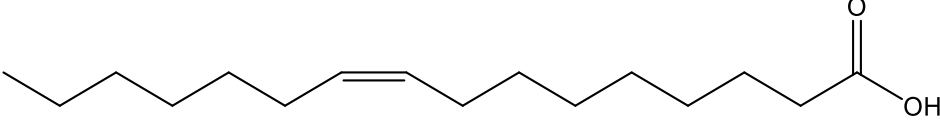
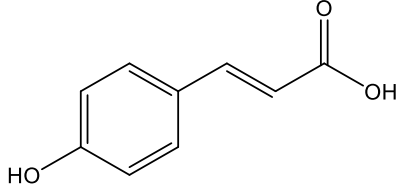
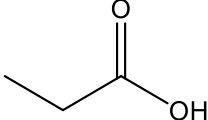
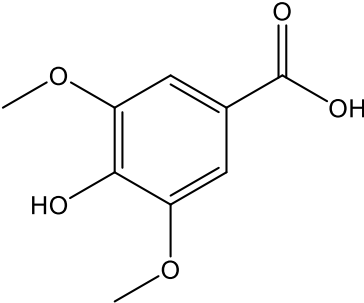
Tabela 1. Substâncias anotadas e identificadas em diferentes partes de *Cereus jamacaru* DC.

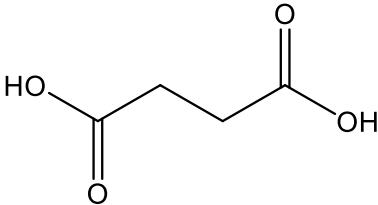
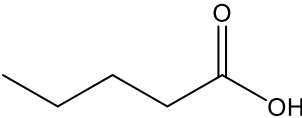
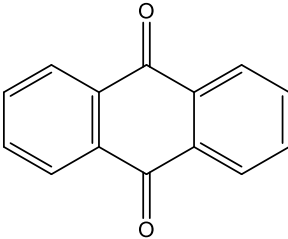
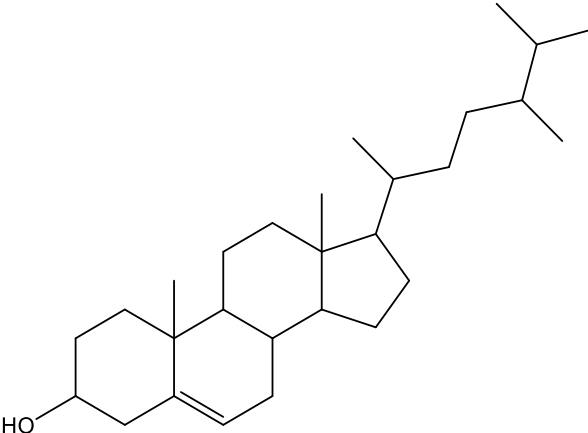
Substância	Parte da Planta	Estrutura	Status	Referência
1,2-benzoquinona	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
ácido 10-octadecenoico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido 11-eicosenoico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido 7-hexadecenoico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido acético	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
ácido araquídico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido araquidônico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015

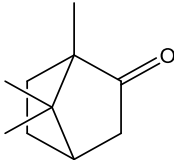
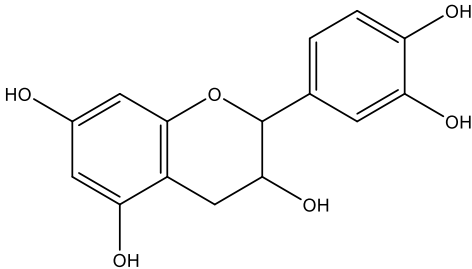
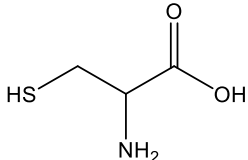
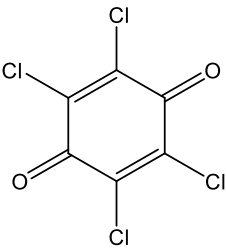
ácido ascórbico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido behênico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido benzoico	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
ácido cafeico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido caprílico	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
ácido cinâmico	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019

ácido cítrico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido clorogênico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido decanoico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015
ácido esteárico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015 MATARUCO et al., 2023
ácido fórmico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido láctico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido láurico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023

ácido linoleico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015 MATARUCO et al., 2023
ácido linolelaídico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido linolênico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido málico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido margárico	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
ácido mirístico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015 MATARUCO et al., 2023
ácido o-cumárico	Fruto		Identificado	DOS SANTOS et al., 2021

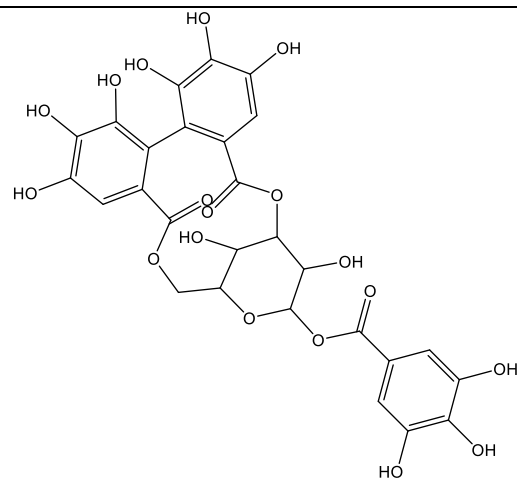
ácido oleico	Semente Cladódio		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015 DE MEDEIROS et al., 2019 MATARUCO et al., 2023
ácido palmítico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015 MATARUCO et al., 2023
ácido palmitoleico	Semente		Anotado	BEVILAQUA et al., 2015
ácido <i>p</i> -cumárico	Fruto		Identificado	DOS SANTOS et al., 2021
ácido propanoico	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
ácido siringico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022

ácido succínico	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
ácido valérico	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
antraquinona	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
campesterol	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023

cânfora	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
catequina	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
cisteína	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
cloranil (2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona)	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019

corilagina

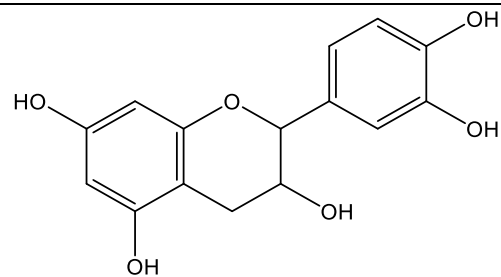
Cladódio



Anotado DE MEDEIROS et al., 2019

epicatequina

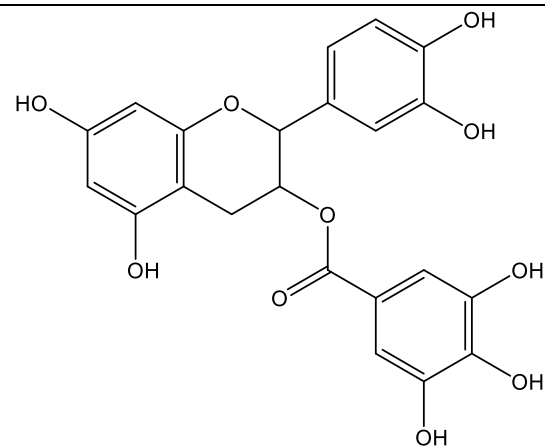
Cladódio



Identificado MARTINS et al., 2022

epicatequina-3-
galato

Cladódio

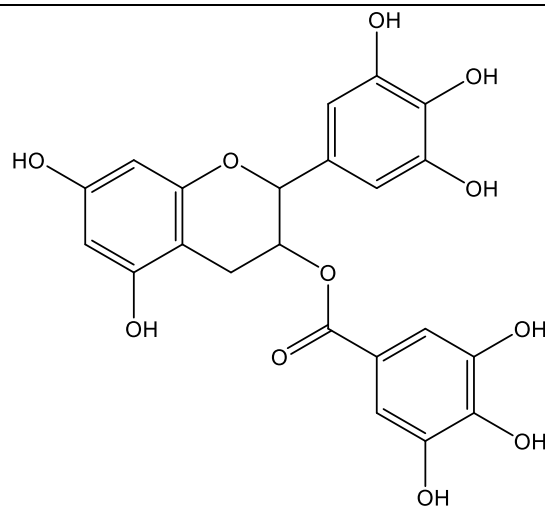


Identificado

MARTINS et al., 2022

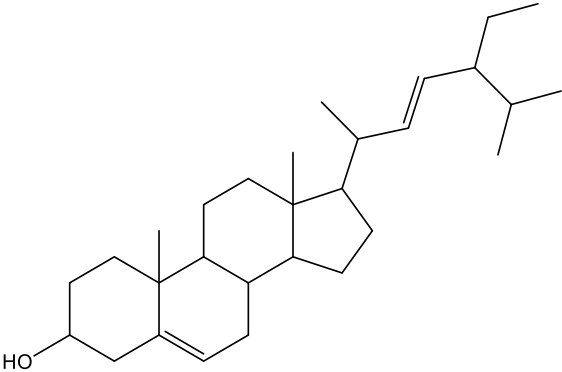
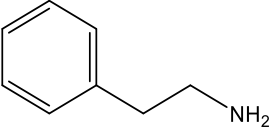
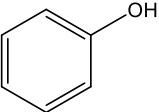
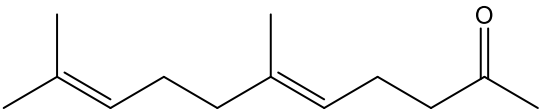
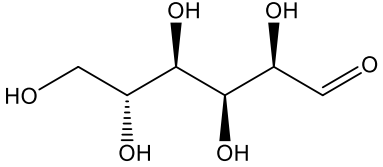
epigallocatequina-3-
galato (EGCG)

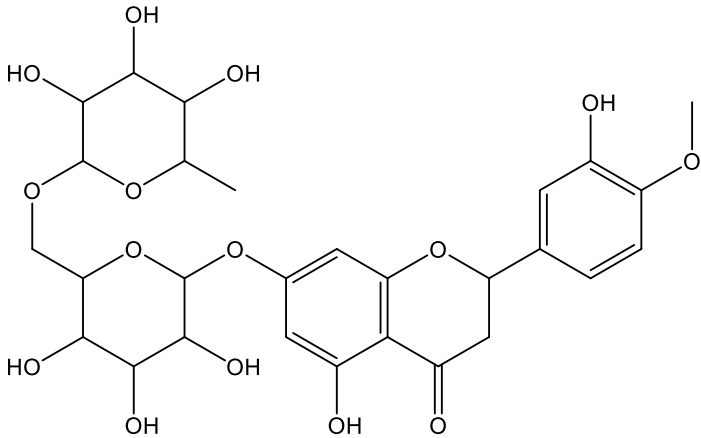
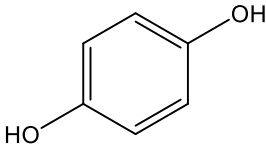
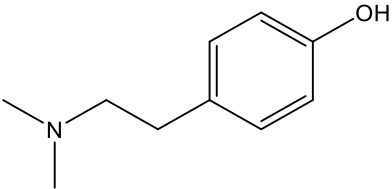
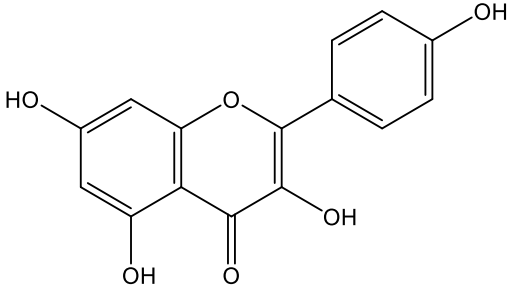
Cladódio

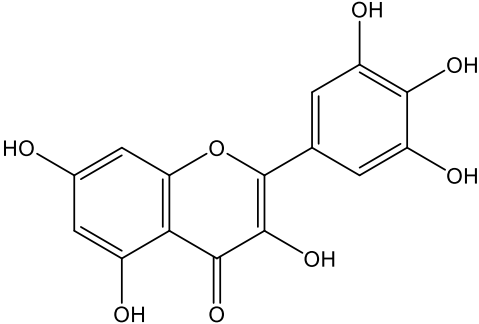
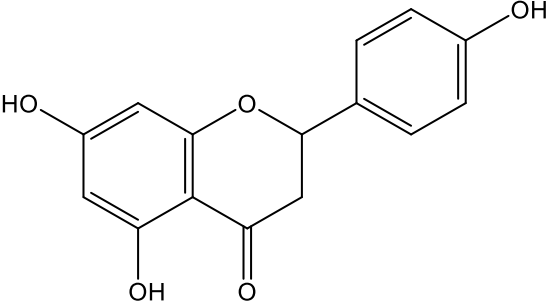
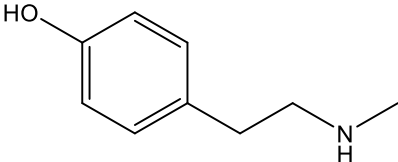


Identificado

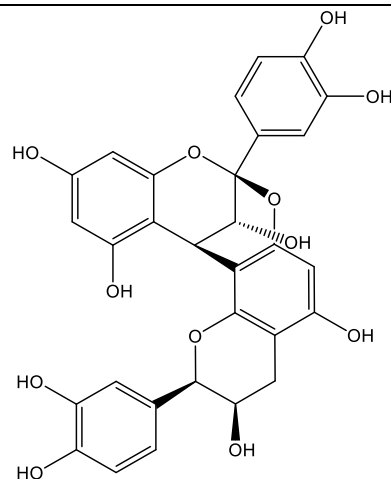
MARTINS et al., 2022

estigmasterol	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
fenetilamina	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
fenol	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
geranilacetona	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
glicose	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022

hesperidina	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
hidroquinona	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019
hordenina	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019 BRITO et al., 2023
kaempferol	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022

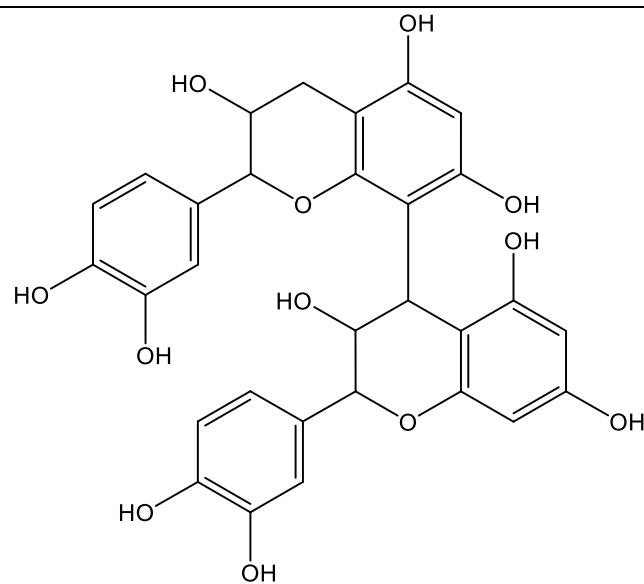
miricetina	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
naringenina	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
N-metiltiramina	Cladódio		Anotado	DE MEDEIROS et al., 2019 MARTINS et al., 2022 BRITO et al., 2023

procianidina A2 Cladódio



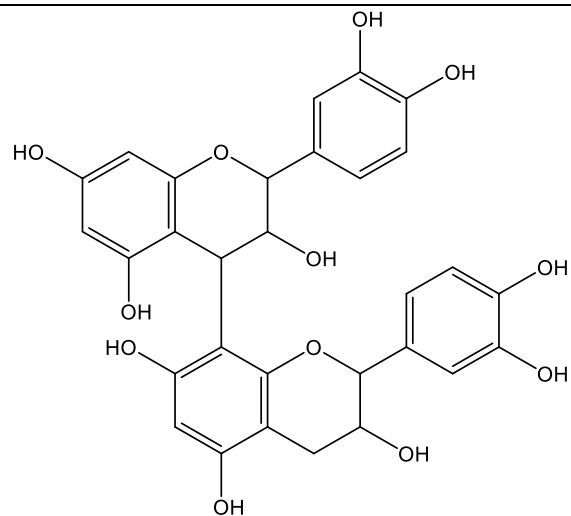
Identificado MARTINS et al., 2022

procianidina B1 Cladódio



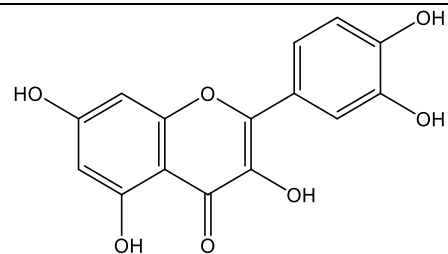
Identificado MARTINS et al., 2022

procianidina B2 Cladódio



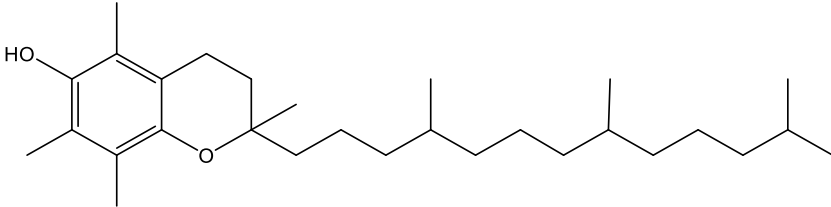
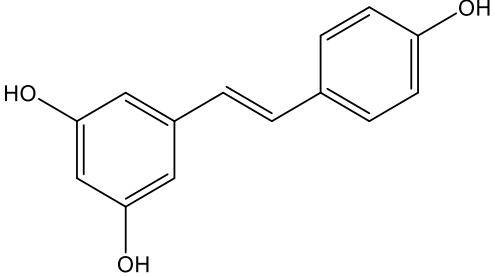
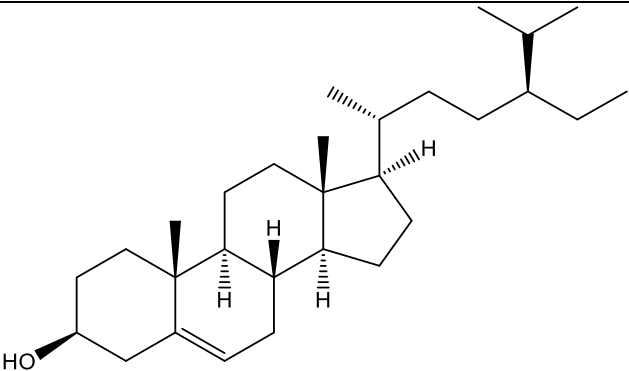
Identificado MARTINS et al., 2022

quercetina Cladódio



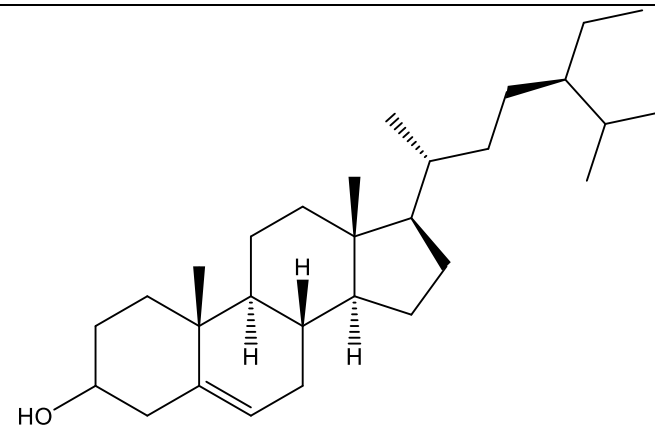
Identificado MARTINS et al., 2022

rutina	Cladódio		Anotado	DUTRA et al., 2018
tiramina	Cladódio		Anotado	DUTRA et al., 2018 MEDEIROS et al., 2019 BRITO et al., 2023
tirosina	Cladódio		Anotado	MEDEIROS et al., 2019

tocoferol	Semente		Anotado	MATARUCO et al., 2023
<i>trans</i> -resveratrol	Cladódio		Identificado	MARTINS et al., 2022
β -sitosterol	Semente Cladódio		Anotado	MEDEIROS et al., 2019 MATARUCO et al., 2023

γ -sitosterol

Semente



Anotado

MATARUCO et al., 2023

Fonte: Elaborado pelo autor.

A exploração sustentável das diferentes partes da planta pode viabilizar o desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos, com impacto positivo tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente. Entretanto, estudos futuros são necessários para avançar na padronização dos extratos, na análise detalhada por metabolômica e na correlação entre os compostos bioativos e suas respectivas atividades em modelos clínicos, garantindo assim o uso seguro e eficaz dos derivados de *C. jamaru*.

A diversidade fitoquímica de *C. jamaru* tem sido amplamente investigada e correlacionada a uma variedade de atividades biológicas que sustentam seu uso tradicional e potencial farmacêutico. Estudos experimentais com extratos obtidos de diferentes partes da planta, incluindo cladódios, frutos, sementes e lenho demonstraram propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, citotóxica/antitumoral, probiótica, antibacteriana, antidiabética, anti-helmíntica e antifúngica. Esses achados reforçam o valor de *C. jamaru* como planta medicinal e funcional, especialmente em estratégias de valorização da biodiversidade da Caatinga brasileira (MEDEIROS et al., 2024; SOUZA et al., 2024).

Vários estudos investigaram a atividade antimicrobiana das diferentes partes do mandacaru. Davet e colaboradores (2008) avaliaram extratos etanólicos brutos do córtex e do lenho da planta contra oito bactérias patogênicas humanas. Os testes *in vitro* mostraram que o extrato do córtex apresentou atividade antimicrobiana, especialmente contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. A concentração inibitória mínima (CIM) do extrato bruto do córtex variou entre 3,04 e 97,40 mg/mL. Guimarães e colaboradores (2025) testaram um extrato salino dos cladódios de *C. jamaru*. O extrato apresentou efeito bacteriostático contra uma cepa clínica de *Staphylococcus aureus* (MIC₅₀ de 199,09 mg/mL) e foi capaz de reduzir em mais de 90% a lise de hemácias humanas induzida por essa bactéria. O efeito antimicrobiano foi atribuído à presença de compostos fenólicos, lectinas e inibidores de protease. Esses resultados destacam o potencial da espécie como fonte de compostos bioativos para desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos.

Em estudos *in vivo* usando camundongos, De Lima e colaboradores (2024) avaliaram os efeitos anti-inflamatórios dos extratos aquoso e etanólico da planta *C. jamaru*. Ambos os extratos mostraram bons resultados no controle da inflamação.

Em um dos testes, que simulou uma inflamação aguda no abdômen, os extratos diminuíram a quantidade de células de defesa que migraram para a região inflamada. Em outro teste, que simulou artrite (inflamação nas articulações), os extratos reduziram o inchaço das patas dos animais, indicando também um efeito anti-inflamatório em longo prazo. Os autores associam tais efeitos às classes de compostos identificadas na planta, principalmente flavonoides, taninos e alcaloides, e sugerem que mecanismos como atividade antioxidante e modulação de mediadores inflamatórios possam explicar a redução da resposta inflamatória. Os resultados reforçam o uso tradicional de *C. jamacaru* contra inflamações e indicam que ele pode ser uma boa opção para o desenvolvimento de novos medicamentos naturais, com poucos efeitos colaterais

Extratos aquosos e hidroalcoólicos de frutos maduros e cladódios de *C. jamacaru* demonstraram elevada capacidade antioxidante, confirmada por ensaios DPPH, ABTS e FRAP. A neutralização eficaz de radicais livres foi atribuída à presença de compostos fenólicos, flavonoides, betalaínas e vitamina C, especialmente concentrados nas partes pigmentadas da planta. Esses resultados indicam o potencial dos extratos na atenuação do estresse oxidativo celular, com aplicações promissoras na prevenção do envelhecimento precoce e de doenças crônicas associadas a processos oxidativos (MELO et al., 2017; DUTRA et al., 2018; DUTRA et al., 2019; SANTOS et al., 2020; SOARES et al., 2021; MARTINS et al., 2022; DA-SILVA et al., 2023; GUIMARÃES et al., 2025).

Mataruco e colaboradores (2023) avaliaram a atividade antidiabética do óleo extraído das sementes de *C. jamacaru*, com foco na inibição das enzimas digestivas α -amilase e α -glicosidase, associadas ao controle glicêmico. Os óleos foram obtidos por diferentes métodos, incluindo extração com *n*-propano pressurizado a 45, 75 e 105 bar, e extração convencional por Soxhlet. Os resultados mostraram que os óleos extraídos com *n*-propano, especialmente em pressões mais altas, apresentaram maior capacidade de inibir a α -glicosidase (até 27,77% de inibição com 75 bar), enquanto a inibição da α -amilase também foi significativa (até 81,35% com 75 bar). A inibição dessas enzimas reduz a digestão de carboidratos e a absorção de glicose, ajudando a controlar os picos de glicemia após as refeições. A presença de compostos bioativos como γ -sitosterol no óleo, identificado apenas nas extrações com *n*-propano, pode explicar esse efeito, já que esse fitosterol tem sido associado à inibição dessas

enzimas digestivas. Assim, os autores concluíram que o óleo de semente de *C. jamacaru*, especialmente quando extraído em condições otimizadas, apresenta potencial antidiabético *in vitro*, podendo ser explorado em formulações nutracêuticas ou funcionais

Mota e colaboradores (2019) avaliaram a atividade antifúngica de extratos proteicos de diferentes partes de *C. jamacaru*, com destaque para o extrato da raiz, que apresentou forte ação contra o fungo fitopatogênico *Colletotrichum gloeosporioides*. Esse fungo é causador da antracnose, uma doença de grande impacto em culturas agrícolas. O extrato da raiz foi capaz de inibir o crescimento vegetativo e a germinação dos esporos do fungo. Os resultados revelam o potencial biotecnológico de *C. jamacaru* como fonte de proteínas antifúngicas naturais, especialmente para controle de doenças em plantas

Diversos estudos evidenciam o potencial citotóxico e antitumoral dos extratos obtidos de *C. jamacaru*, especialmente dos cladódios e frutos. Essa atividade tem sido majoritariamente atribuída a flavonoides, outros compostos fenólicos e alcaloides cujas estruturas interagem com alvos celulares essenciais, resultando em inibição da proliferação ou indução de morte celular programada (apoptose). Como ilustração desse padrão, Dutra e colaboradores (2018) demonstraram que o extrato hidroalcoólico dos cladódios de *C. jamacaru* reduziu de forma dose-dependente a viabilidade de células de sarcoma 180 *in vitro*, sem efeitos adversos sobre linfócitos humanos, e que a administração *in vivo* (20 mg/Kg) promoveu inibição tumoral de 86,07% sem sinais de mutagenicidade ou citotoxicidade sistêmica. Esses achados suportam a hipótese de que frações ricas em fenóis e alcaloides possam modular o ciclo celular e a via redox, contribuindo para efeitos antineoplásicos observados.

O estudo de Dutra e colaboradores (2019) avaliou o efeito da fase fenológica de frutificação do *C. jamacaru* sobre sua atividade antiproliferativa. Os resultados mostraram que os extratos dos cladódios em estágio de frutificação apresentaram maior teor de flavonoides e promoveram a maior redução na viabilidade de células tumorais de sarcoma 180 *in vitro*, especialmente após 72 horas de tratamento.

Esses achados indicam que a frutificação potencializa a atividade antitumoral da planta, reforçando seu uso como fonte promissora de compostos bioativos com ação anticâncer. Dos Santos e colaboradores (2021) avaliaram a toxicidade celular utilizando fibroblastos murinos L929 como modelo. Diferentemente dos demais, este

estudo enfatizou a baixa citotoxicidade do extrato aquoso, reforçando sua segurança para possíveis aplicações tópicas ou orais, especialmente em produtos fitoterápicos ou dermocosméticos. Os resultados ajudam a avaliar o perfil de segurança da espécie. Em conjunto, esses achados reforçam o potencial de *C. jamacaru* como fonte de compostos bioativos com ação antitumoral, embora mais estudos sejam necessários para elucidar seus mecanismos de ação, vias moleculares envolvidas e toxicidade seletiva *in vivo*. Tais investigações são cruciais para o avanço da planta como candidata a produto farmacêutico de base natural.

As atividades biológicas relatadas de *C. jamacaru* estão apresentadas na Tabela 2. A ampla gama de bioatividades relatadas para *C. jamacaru* reflete a sua riqueza fitoquímica e indica aplicações potenciais em biotecnologia, nutrição e farmacologia. Esses resultados reforçam o papel de *C. jamacaru* como uma fonte promissora de compostos bioativos para o desenvolvimento de novos fármacos, aditivos funcionais e insumos ecológicos. Apesar dos avanços, há a necessidade de realização de estudos clínicos aprofundados e de padronização dos extratos para garantir a segurança, eficácia e viabilidade da incorporação de *C. jamacaru* em produtos comerciais, ampliando assim sua aplicabilidade nas indústrias farmacêutica, alimentícia e ambiental.

Tabela 2. Atividades Biológicas relatadas nas diferentes partes de (*Cereus jamacaru* DC.).

Atividade biológica	Parte da planta	Extrato	Referências
Antimicrobiana	Cladódio	Extrato salino (0,15 M NaCl)	GUIMARÃES et al., 2025
	Lenho e córtex	Extrato etanólico	DAVET et al., 2008
Anti-inflamatória	Cladódio	Extrato aquoso e Etanólico	DE LIMA et al., 2024
Antioxidante	Fruto	Extrato metanólico	MELO et al., 2017
	Fruto	Extrato aquoso	SANTOS et al., 2020
	Fruto	Extrato hidroalcoólico	SOARES et al., 2021
	Cladódio (farinha)	Extrato hidroalcoólico	MARTINS et al., 2022
	Cladódios	Extrato salino (0,15 M NaCl)	GUIMARÃES et al., 2025
	Cladódios	Extrato Hidroalcoólico	DUTRA et al., 2018
	Fruto e Cladódio	Extrato Hidroalcoólico	DUTRA et al., 2019
	Fruto	-	DA-SILVA et al., 2023
	Fruto	Extrato Hidroalcoólico	DOS SANTOS et al., 2021
Citotóxica/Antitumoral	Fruto e cladódio	Extrato Hidroalcoólico	DUTRA et al., 2019
	Cladódio	Extrato Hidroalcoólico	DUTRA et al., 2018
	Cladódio	Extrato Etanólico	DE MEDEIROS et al., 2019
Probióticas	Cladódio (Farinha)	Fruto in natura	MARTINS et al., 2023
	Fruto	Extrato bruto seco	MEDEIROS et al., 2024

Antibacteriana	Partes aéreas da planta	Óleo de semente	SILVA et al., 2017
Antidiabética	Semente	-	MATARUCO et al., 2023
Anti-helmíntica	Cladódios	Extrato proteico	VATTA et al., 2011
Antifúngica	Raiz, Caule e Frutos	Fruto in natura	MOTA et al., 2019

Fonte: Elaborado pelo autor.

Nesse contexto, a busca por compostos antitumorais no *C. jamacaru* é promissora, já que o câncer é uma das principais causas de mortes em todo o mundo (BOTELHO et al., 2025), sendo o câncer colorretal (CCR) uma das formas mais prevalentes em todo o mundo representando a segunda maior causa de morte relacionada ao câncer (PAN et al., 2023; OMARI et al., 2025). A taxa de mortalidade elevada está principalmente associada às metástases, que apresentam desafios significativos no tratamento. O fígado e os pulmões são os órgãos mais frequentemente afetados pela disseminação do CCR, afetando mais de 50% dos pacientes diagnosticados. Infelizmente, mais de dois terços das mortes em pacientes com CCR são atribuíveis às metástases (YI et al., 2022). Outro fator que contribui para a elevada taxa de mortalidade é o baixo índice de detecção precoce de CCR e, por consequência, o resultado do tratamento de pacientes em estágios intermediário a tardio não é eficaz (ZHU et al., 2023).

1.2 CÂNCER COLORRETAL (CCR)

O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias malignas mais frequentes e letais em todo o mundo, ocupando a terceira posição em incidência e a segunda em mortalidade por câncer em diversos países (IARC, 2020; XI et al., 2021; PAN et al., 2023). Em 2020, foram diagnosticados aproximadamente 1,9 milhão de novos casos, com cerca de 935 mil mortes atribuídas à doença, representando cerca de 10% de todos os cânceres diagnosticados anualmente (IARC, 2020; ISLAM et al., 2022; BOTELHO et al., 2025). Estudos de projeção indicam que, até 2040, o número de novos casos de CCR chegue a 3,2 milhões em todo o mundo, principalmente em

países de baixa e média renda (XI et al., 2021; ISLAM et al., 2022). O crescimento global do CCR está fortemente associado ao envelhecimento da população, ao crescimento populacional, ao sedentarismo, à transição nutricional, à urbanização acelerada e à maior exposição a fatores ambientais de risco (HUANG et al., 2019; XI et al., 2021; MANSOUR et al., 2024; REYAZ et al., 2025). Além do impacto clínico e epidemiológico, o CCR representa uma carga econômica significativa para os sistemas de saúde, exigindo ações integradas e eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento (GE et al., 2024; NARAYANAN et al., 2025).

Apesar da elevada carga global, a distribuição do CCR varia amplamente entre países, refletindo sobretudo o acesso ao rastreamento e o estadiamento ao diagnóstico. Nos países desenvolvidos, onde há maior cobertura de programas de rastreamento, como a colonoscopia, observa-se uma redução na mortalidade, reflexo da detecção precoce e dos avanços terapêuticos; ainda assim, o tratamento prolongado continua a representar um desafio devido ao alto custo das terapias (MANSOUR et al., 2024; OMARI et al., 2025). Em contraste, países em desenvolvimento têm registrado um aumento expressivo na incidência de CCR, impulsionado por fatores como a adoção de hábitos alimentares industrializados, o sedentarismo e o envelhecimento populacional (BOTELHO et al., 2025; REYAZ et al., 2025). Nessas regiões, incluindo Ásia (com destaque para o Sudeste Asiático), África e América Latina, o diagnóstico do CCR ainda ocorre com frequência em estágios avançados, resultando em desfechos clínicos menos favoráveis e menores taxas de sobrevida (BOTELHO et al., 2025; REYAZ et al., 2025). Quanto ao sexo, em taxas padronizadas por idade, muitos países mostram maior incidência em homens (ISLAM et al., 2022; MANSOUR et al., 2024; NARAYANAN et al., 2025); no Brasil, nas taxas brutas das estimativas 2023-2025 do Instituto Nacional do Câncer (INCA), observa-se ligeira predominância em mulheres.

Esse padrão de incidência e de diagnóstico tardio repercute diretamente nos custos e na carga sobre os sistemas de saúde. Essa carga decorre de despesas elevadas com internações, quimioterapia e cirurgias, sobretudo quando o diagnóstico ocorre em estágios avançados. (GE et al., 2024). Além disso, a morbidade associada ao CCR, que frequentemente envolve longos períodos de tratamento e hospitalização, compromete a qualidade de vida dos pacientes e reduz a produtividade, principalmente entre aqueles em idade economicamente ativa (KHAJA et al., 2024).

Em países em desenvolvimento, essas dificuldades são agravadas pela limitada oferta de exames básicos e pela dificuldade de acesso a tratamentos oncológicos (BOTELHO et al., 2025; REYAZ et al., 2025). Esses aspectos reforçam a urgência de investimentos em políticas públicas que promovam a prevenção, o rastreamento populacional e o acesso equitativo a tratamentos eficazes.

No Brasil, essas tendências se repetem, com especificidades regionais que merecem destaque, e o impacto dessa doença tem crescido de forma alarmante nas últimas décadas, tanto em número de novos casos quanto em óbitos. De acordo com o INCA, o câncer de cólon e reto ocupa a segunda posição entre os tipos de câncer mais incidentes no país, desconsiderando o câncer de pele não melanoma. Para o triênio 2023–2025, são estimados 45.630 novos casos anuais, correspondendo a uma taxa bruta de 21,10 casos por 100 mil habitantes, com 21,41/100 mil em mulheres e 20,78/100 mil em homens (BRASIL, 2022). A Região Sudeste concentra as maiores taxas, com 28,62/100 mil em homens e 28,88/100 mil em mulheres. Já nas regiões Norte e Nordeste, embora as taxas sejam mais baixas, o crescimento proporcional tem sido mais acentuado nos últimos anos, revelando uma transição epidemiológica (BRASIL, 2022). Um estudo publicado na Revista Brasileira de Cancerologia mostra que, entre 2006 e 2020, houve aumento constante na mortalidade prematura por CCR em todos os estados brasileiros, dificultando o cumprimento das metas estabelecidas pelo Plano de Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (TOFANI et al., 2024). Projeções da Fundação do Câncer apontam que, entre 2030 e 2040, haverá um aumento em torno de 21% no número de novos casos de CCR, passando de aproximadamente 58.830 para 71.050 casos por ano, com maiores crescimentos percentuais nas Regiões Centro-Oeste (32,7%) e Norte (31,1%) (FUNDAÇÃO DO CâNCER, 2025). Além disso, relatório do Instituto de Estudos de Saúde Suplementar (IESS) identificou um aumento de cerca de 80,3% na incidência de CCR em beneficiários de planos de saúde entre 2015 e 2023, com destaque para o crescimento entre jovens de 20 a 39 anos, o que reforça a necessidade de atenção precoce e atualização dos critérios de rastreamento (IESS, 2025).

Dados regionais demonstram crescimento de casos entre indivíduos com menos de 50 anos, especialmente nas Regiões Sul e Sudeste, associado à urbanização, alimentação industrializada e disbiose intestinal; adicionalmente, o aumento das internações por CCR em pessoas negras no Espírito Santo entre 2015

e 2023 (96%) indica possíveis disparidades étnico-raciais na ocorrência e no acesso ao diagnóstico e tratamento (TOFANI et al., 2024).

Embora existam recomendações nacionais para rastreamento do CCR, a prática ainda encontra diversos entraves no contexto brasileiro. Entre os métodos mais utilizados estão a colonoscopia (com visualização direta da mucosa, biópsia e polipectomia), a pesquisa de sangue oculto nas fezes, especialmente o teste imunológico (iFOBT ou FIT), mais sensível que os métodos químicos; e o antígeno carcinoembrionário, utilizado como marcador tumoral principalmente para monitoramento pós-tratamento.

O CCR é uma neoplasia maligna originada do epitélio do intestino grosso, cuja progressão ocorre ao longo de 10 a 15 anos. A maioria dos casos se desenvolve por meio de uma sequência bem estabelecida de alterações moleculares denominada sequência adenoma–carcinoma, na qual a transformação gradual de mucosa normal em adenoma e posteriormente em carcinoma envolve mutações nos genes APC, KRAS e TP53, além de genes relacionados ao sistema de reparo de DNA, especialmente em casos associados à instabilidade de microssatélites (IMS) (HUANG et al., 2019; MALMIR et al., 2020; ZHU et al., 2023; OMARI et al., 2025; YANG et al., 2025). Alterações epigenéticas, como a hipermetilação de promotores de genes supressores tumorais, também contribuem para o desenvolvimento tumoral (MALMIR et al., 2020). Dois principais mecanismos de instabilidade genômica estão associados ao CCR: a instabilidade cromossômica, presente em cerca de 85% dos casos esporádicos, que promove aneuploidia e heterogeneidade tumoral, e a IMS, observada especialmente em casos hereditários (SITEPU et al., 2022).

Além das alterações genéticas e epigenéticas, o contexto tecidual molda a evolução tumoral. O microambiente tumoral exerce papel essencial na progressão do CCR. Disbiose intestinal, inflamação crônica, alterações no perfil de citocinas e desequilíbrio redox contribuem para a proliferação celular, evasão do sistema imune e resistência à apoptose. Diversas vias de sinalização são ativadas nesse contexto, relacionadas à invasão, angiogênese e crescimento tumoral (OMARI et al., 2025). Diante dessa heterogeneidade biológica do CCR, a literatura destaca modelos celulares de referência que representam esses perfis, como a linhagem HCT-116 (MOURADOV et al., 2014). A HCT-116 é uma linhagem humana de carcinoma colorretal amplamente citada como modelo de referência para estudos de proliferação,

morte celular e resposta a agentes bioativos (MOURADOV et al., 2014; GUO et al., 2019).

Na prática clínica, esses processos se traduzem em um espectro de sinais e sintomas. Clinicamente, nos estágios iniciais o CCR costuma ser assintomático; quando presentes, os sintomas variam conforme o estágio clínico e a localização anatômica do tumor (cólon direito ou esquerdo) e incluem alterações do hábito intestinal (constipação ou diarreia crônica), sangramento retal ou sangue oculto nas fezes, dor abdominal persistente, anemia ferropriva, perda de peso involuntária, sensação de evacuação incompleta e, em casos avançados, massa abdominal ou obstrução intestinal (XIANG et al., 2020; YI et al., 2022; KHAJA et al., 2024). Tumores do cólon direito tendem a apresentação mais insidiosa, frequentemente associada à anemia, enquanto tumores do cólon esquerdo provocam obstruções e sangramentos mais evidentes (XIANG et al., 2020; KHODAVIRDIPOUR et al., 2023). Quando não identificado precocemente, o tumor tende à disseminação, com impacto decisivo no prognóstico. As metástases são frequentes, principalmente no fígado, devido à drenagem portal, e nos pulmões, sendo essas localizações críticas para o prognóstico (YANG et al., 2022; NARAYANAN et al., 2025).

O risco de CCR resulta da combinação de fatores ambientais, comportamentais, inflamatórios e genéticos que atuam isoladamente ou de forma sinérgica, favorecendo o surgimento e a progressão de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. No âmbito dietético e comportamental, dietas ricas em carnes vermelhas e processadas, com alta proporção de gorduras saturadas e baixa ingestão de fibras, frutas e vegetais, associam-se a maior risco de tumor colorretal, enquanto sedentarismo, obesidade visceral, tabagismo e consumo excessivo de álcool configuram fatores de risco independentes; por outro lado, uma dieta rica em fibras, vegetais e antioxidantes naturais, aliada à atividade física regular e à manutenção do peso corporal, atua como fator protetor (KAJSIK et al., 2022; AL-AREER et al., 2023; REYAZ et al., 2025; SITEPU et al., 2022; YANG et al., 2022). Entre as condições clínicas associadas, pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn apresentam risco aumentado de desenvolvimento de CCR, sobretudo quando há envolvimento colônico extenso e inflamação persistente por mais de oito anos; a inflamação crônica leva a alterações no epitélio intestinal, promovendo displasia e transformação maligna (YANG et al., 2022; OMARI et al., 2025). No campo genético e hereditário, destacam-

se a síndrome de Lynch, relacionada a defeitos nos genes de reparo de DNA e responsável por até 3% dos casos de CCR, associada à instabilidade de microssatélites (IMS) e a polipose adenomatosa familiar (PAF), caracterizada por centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon e reto, com risco elevado de malignização precoce; indivíduos com histórico familiar de CCR, especialmente em parentes de primeiro grau, apresentam risco significativamente aumentado, justificando rastreamento precoce (SITEPU et al., 2022; HUANG et al., 2019). Outros fatores incluem a disbiose intestinal e a exposição a compostos carcinogênicos derivados da cocção de carnes, que influenciam processos inflamatórios e epigenéticos no cólon (HUANG et al., 2019; REYAZ et al., 2025). A combinação desses determinantes aumenta a probabilidade de lesões precursoras, reforçando a necessidade de detecção precoce.

O diagnóstico precoce do CCR é fundamental para aumentar as chances de cura e reduzir a mortalidade, pois a identificação de lesões pré-malignas, especialmente pólipos adenomatosos, permite intervenções antes da progressão para a malignidade. A colonoscopia permanece como exame padrão-ouro por permitir visualização direta da mucosa intestinal, realização de biópsias e ressecção de pólipos (XIANG et al., 2020; BOTELHO et al., 2025). Entre os métodos complementares, destacam-se a pesquisa de sangue oculto nas fezes (iFOBT ou FIT), não invasiva e adequada para rastreamento populacional assintomático; o teste de DNA fecal, que detecta alterações genéticas associadas ao CCR; a colonoscopia virtual por tomografia computadorizada; e o marcador tumoral, útil no monitoramento de recorrência (SITEPU et al., 2022). Tais exames oferecem maior adesão e acessibilidade, embora apresentem menor sensibilidade para lesões planas e pólipos serrilhados (SITEPU et al., 2022).

Apesar da eficácia dos métodos, sua adoção em larga escala esbarra em obstáculos estruturais e culturais. Entre as principais barreiras estão a falta de campanhas públicas permanentes, o medo ou desconforto em realizar a colonoscopia, a infraestrutura desigual entre regiões, as longas filas para exames no Sistema Único de Saúde (SUS) e a desinformação e estigmas sociais, o que contribui para diagnósticos tardios e piores desfechos clínicos (KHODAVIRDIPOUR et al., 2023; OMARI et al., 2025; XIANG et al., 2020). No entanto, não há um programa nacional de rastreamento populacional ativo no SUS, o que limita o diagnóstico precoce;

segundo o Instituto Oncoguia, aproximadamente 75% dos pacientes brasileiros iniciam o tratamento com CCR em estágios avançados, reduzindo significativamente as chances de cura (INSTITUTO ONCOGUIA, 2025). Estratégias de rastreamento recomendam início entre 45 e 50 anos para a população geral e mais precocemente para indivíduos com histórico familiar ou síndromes genéticas; quando implementados de forma organizada, programas de rastreamento reduzem substancialmente a mortalidade por CCR (ISLAM et al., 2022; MANSOUR et al., 2024). O diagnóstico em estágios avançados compromete severamente o prognóstico, e a taxa de sobrevida em cinco anos para pacientes com doença metastática é inferior a 15%, mesmo com terapias modernas, reforçando a urgência de detecção precoce amplamente acessível e de campanhas educativas (YI et al., 2022; NARAYANAN et al., 2025).

O manejo terapêutico do CCR é guiado pelo estadiamento e por marcadores preditivos. Em tumores localizados no cólon (estágios I-III), a ressecção cirúrgica é o pilar do tratamento; a quimioterapia adjuvante é indicada em estágios de maior risco para reduzir recidiva, com esquemas baseados em fluoropirimidinas e oxaliplatina, considerando toxicidades como neuropatia e mielossupressão (HUANG et al., 2019; MALMIR et al., 2020; YI et al., 2022; PAN et al., 2023). No câncer de reto, além da cirurgia, o planejamento visa controle local e preservação esfinteriana: quimiorradioterapia neoadjuvante e estratégias de terapia neoadjuvante total tem ampliado ressecabilidade e resposta patológica, permitindo em casos selecionados abordagem “watch-and-wait” após resposta clínica completa (YI et al., 2022; PAN et al., 2023).

Na doença metastática, a conduta distingue metástases potencialmente ressecáveis (especialmente hepáticas), nas quais a combinação de cirurgia com quimioterapia/terapia alvo pode oferecer controle prolongado e chance de cura em subgrupos, de cenários irressecáveis, em que a prioridade é controle sistêmico e qualidade de vida (GE et al., 2024; NARAYANAN et al., 2025).

No Brasil, o cuidado especializado ocorre nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia e nas Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON/UNACON), e o acesso oportuno a cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia e testes moleculares influencia diretamente desfechos, reforçando a necessidade de integração entre diagnóstico precoce, estratificação molecular e

capacidade instalada (MALMIR et al., 2020; GE et al., 2024; NARAYANAN et al., 2025).

A combinação dos impactos do câncer colorretal na saúde pública e o potencial antitumoral de *C. jamacaru* reforça a relevância desta investigação. De acordo com dados da literatura, este é o primeiro estudo que avalia o efeito citotóxico de frações de *C. jamacaru* especificamente contra a linhagem de adenocarcinoma colorretal humano HCT-116, integrando triagem bioguiada, fracionamento e anotação química por CG–EM–IE 70 eV e CLUE–IES–QTOF-EM com redes GNPS. Esse caráter inédito, alinhando evidência biológica direta em HCT-116 à anotação química das frações ativas, posiciona o trabalho como contribuição original para a bioprospecção de recursos do semiárido brasileiro.

1.3 REDES MOLECULARES

Plantas que são utilizadas como alimentos, como o *C. jamacaru*, podem conter uma ampla variedade de metabólitos que podem ser prospectados para fins terapêuticos (DUTRA et al., 2018). Esses compostos são comumente separados e identificados com auxílio de técnicas cromatográficas acopladas a métodos espectroscópicos (p. ex., IV, RMN) e espectrométricos (principalmente espectrometria de massas), como a Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG–EM) e cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLUE–EM). No entanto, tais técnicas podem gerar muitos espectros, que, se identificados um a um usando ferramentas clássicas de desreplicação com bancos de dados de referência (Metlin, MassBank e NIST), pode tornar o processo extremamente lento (CARRIOT et al., 2021; CALDAS et al., 2022). Assim, uma forma de otimização desse processo é a utilização de plataformas de desreplicação, como as redes moleculares.

A rede molecular é uma ferramenta de visualização que fornece uma visão geral de todos os íons de moléculas que foram detectados e fragmentados durante um experimento. Ela usa um algoritmo computacional baseado em vetores para comparar o grau de similaridade espectral entre todos os espectros em um conjunto de dados (QUINN et al., 2017; SEO et al., 2022). A rede molecular levou ao desenvolvimento da *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS),

uma plataforma global, interativa e online de código aberto que permite a geração de redes moleculares em que os compostos são vinculados de acordo com sua similaridade molecular (CARRIOT et al., 2021).

O GNPS é um sistema utilizado para processar dados brutos de espectros de massas (sem nenhum tipo de tratamento) obtidos de espectrômetros de massa de alta resolução. Ele analisa, agrupa e classifica esses dados com base em padrões de massas que correspondem a metabólitos únicos. Isso permite a anotação de metabólitos específicos em uma rede molecular utilizando a biblioteca de espectros de massa do GNPS (CARRIOT et al., 2021; CALDAS et al., 2022; CHOI et al., 2023), possibilitando a anotação rápida de até centenas de metabólitos presentes no extrato.

Dessa forma, considerando o potencial fitoquímico e biológico de *C. jamacaru*, esse trabalho teve como objetivo a triagem bioguiada de *C. jamacaru* DC., em relação à atividade citotóxica. Para isso, foi realizado o teste de inibição na célula HCT-116 (carcinoma cólon-retal) do extrato etanólico e frações da planta. Além disso, a ferramenta GNPS foi utilizada para anotação dos metabólitos presentes nas amostras vegetais. Essa abordagem demonstra uma alternativa inovadora e prática, já que o GNPS permite uma anotação rápida de diversos metabólitos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar o perfil químico e avaliar o potencial citotóxico dos extratos obtidos de *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a coleta e a identificação do material vegetal;
- Preparar o extrato etanólico de *C. jamacaru*;
- Fracionar o extrato etanólico por extração líquido-líquido com solventes de polaridade crescente;
- Avaliar a citotoxicidade do extrato, das frações e subfrações contra linhagem de células tumorais humanas HCT-116 (carcinoma colorretal);
- Fracionar os extratos e partições com as melhores atividades biológicas por técnicas cromatográficas;
- Realizar anotação de compostos por meio de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas com ionização por elétrons
- Identificar a composição química dos extratos por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas com ionização por electrospray.
- Utilizar as redes moleculares através do GNPS para anotação de metabólitos presentes no extrato e frações de *C. jamacaru*.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes foram de grau PA (para análise). Os solventes utilizados para a extração e cromatografia em coluna: hexano, acetato de etila, diclorometano e metanol foram de marcas diversas: Synth, Vetec, Merck. Metanol, hexano e acetato de etila foram destilados para maior grau de pureza.

3.2 COLETA E PREPARO DO MATERIAL VEGETAL

A coleta de *C. jamacaru* (Figura 4) foi realizada na cidade de Santa Inês (13°17'18.2"S; 39°48'29.6"W), município do estado da Bahia.

Figura 4. Obtenção dos cladódios de *Cereus jamacaru* DC.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O material botânico (18 Kg) inicialmente teve seus espinhos removidos (Figura 5a), depois foi levado ao laboratório onde foi removido o lenho (Figura 5b) obtendo-se o material vegetal (Figura 5c).

Figura 5. Processo de preparo de *Cereus jamacaru*. A= remoção de espinhos; B= remoção do lenho; C= Cladódios *in natura*.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O material vegetal foi identificado por Rosana Romero, da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Um espécime voucher (HUHU85657) foi depositado no Herbário Uberlandense da Universidade Federal de Uberlândia (Figura 6).

Figura 6. Exsicata (voucher HUH85657) de *Cereus jamacaru* DC. depositada no herbário uberlandense da Universidade Federal de Uberlândia coletada em Santa Inês – Bahia (13°17'18.2"S; 39°48'29.6"W) em 04 de Junho de 2021.



Fonte: Herbário Uberlandense da Universidade Federal de Uberlândia – voucher HUH85657.

3.3 PREPARO DOS EXTRATOS

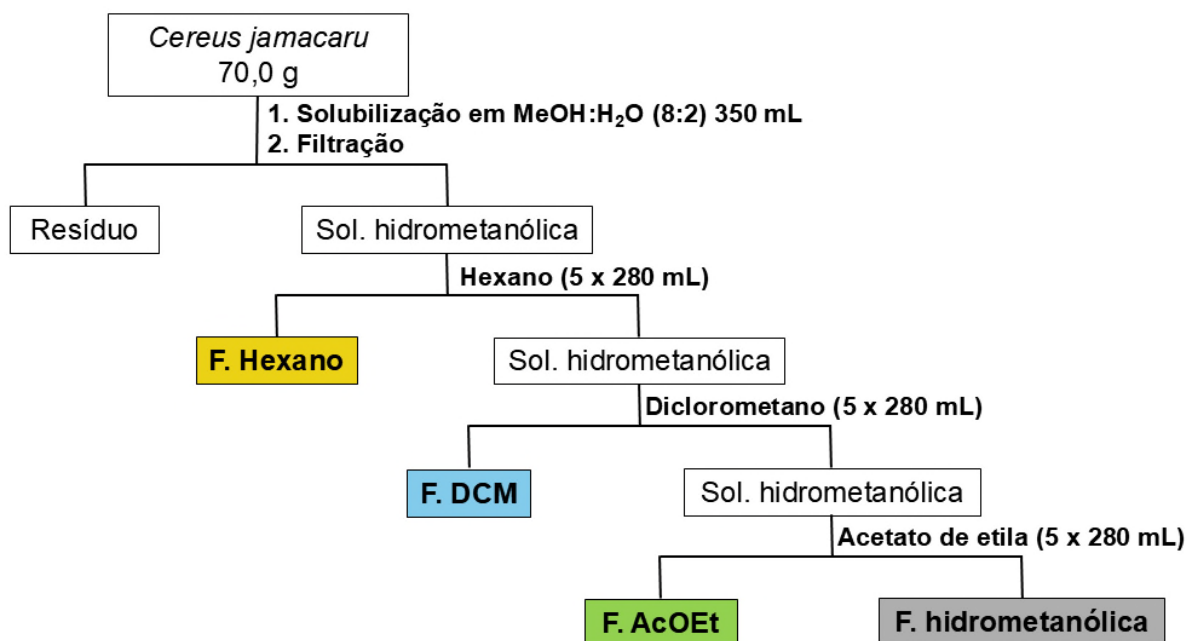
3.3.1 Obtenção do extrato etanólico

O cladódio de *C. jamacaru* (aproximadamente 7 Kg *in natura*) foi triturado e submetido a extração por maceração durante 72 horas utilizando álcool etílico P.A. à temperatura ambiente, com uma proporção de material para solvente de 1:4 (m/v). Em seguida, os extratos foram filtrados (papel de filtro qualitativo – Qualy, 80 g/m²) e o solvente foi removido sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo (Buchi, modelo R-100) a uma temperatura baixa não superior a 40 °C. Este procedimento foi repetido cinco vezes, produzindo o extrato etanólico de *C. jamacaru*.

3.3.2 Fracionamento do extrato etanólico por extração líquido-líquido

O extrato etanólico de *C. jamacaru* (EXT-C) (70,0 g) foi solubilizado em 350 mL de solução metanol/água (8:2 v/v), filtrado a vácuo em funil de Buchner e submetido à extração líquido-líquido com solventes de polaridade crescente: hexano (5 x 280 mL), diclorometano (5 x 280 mL) e acetato de etila (5 x 280 mL) (Figura 7). Os solventes foram removidos por destilação em evaporador rotativo sob pressão reduzida, utilizando banho de aquecimento a 40 °C, obtendo as frações hexano (FHC), diclorometano (FDC) acetato de etila (FAC) e hidrometanólica (FHID).

Figura 7. Extração líquido-líquido do extrato etanólico (EXT-C) de *C. jamacaru*.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4 FRACIONAMENTO DOS EXTRATOS POR MEIO DE CROMATOGRAFIA EM COLUNA

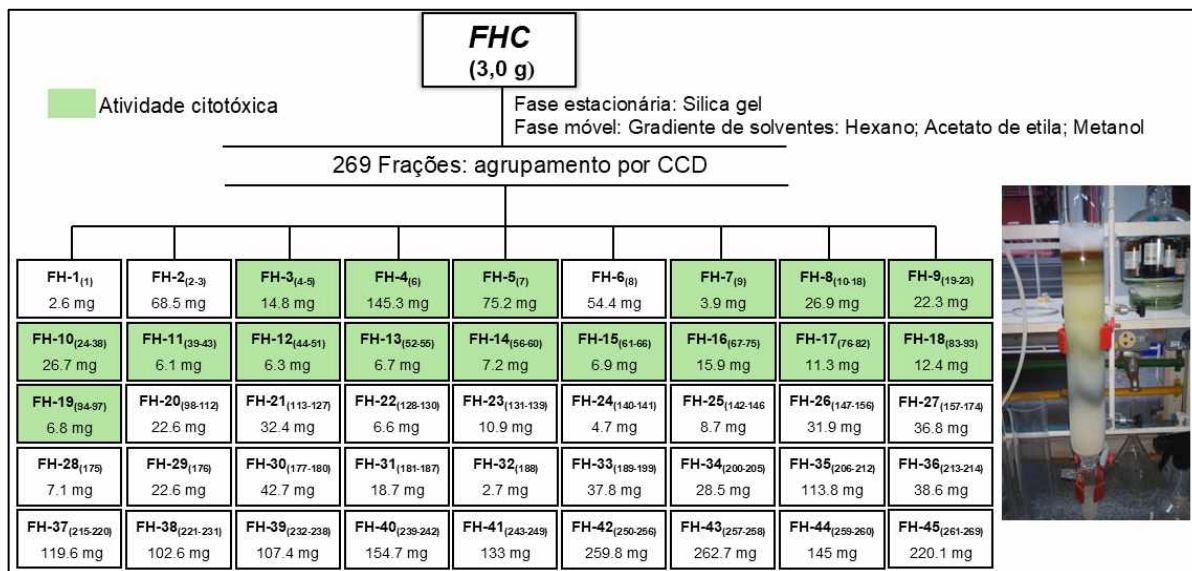
3.4.1 Fracionamento da fração hexano (FHC)

A fração hexano (FHC) foi selecionada para fracionamento por apresentar a maior atividade citotóxica contra células humanas de carcinoma colorretal HCT-116 na triagem inicial (ver seção 3.5 – Ensaio de citotoxicidade). Parte da fração hexano (3,0 g) foi submetida a uma separação cromatográfica em coluna de vidro (Ø 4 cm) empacotada com sílica gel 63-200 µm, diâmetro de poro 60 Å (133 g). A eluição foi feita de modo gradiente, utilizando como fase móvel um sistema de solventes iniciando com hexano 100%, seguida de hexano-acetato de etila (9:1) até 100% de acetato de etila, seguida de acetato de etila:metanol (9:1 v/v) até 100% de metanol.

O fracionamento deu origem a 269 subfrações, nomeadas conforme a ordem de eluição (de 1 até 269). Estas subfrações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e reagrupadas de acordo com similaridade dos valores de R_f e aspecto físico (cor), resultando em 45 grupos, nomeados de forma contínua (FH-1 até FH-45) (Figura 8). Todas as 45 subfrações foram submetidas ao ensaio de citotoxicidade, no fluxograma (Figura 8), as caixas em verde indicam as subfrações

que apresentaram as maiores reduções de viabilidade em HCT-116 na triagem *in vitro* (concentrações e critérios conforme Seção 3.5).

Figura 8. Fluxograma do fracionamento cromatográfico em coluna de sílica da fração hexano (FHC) de *Cereus jamacaru*.

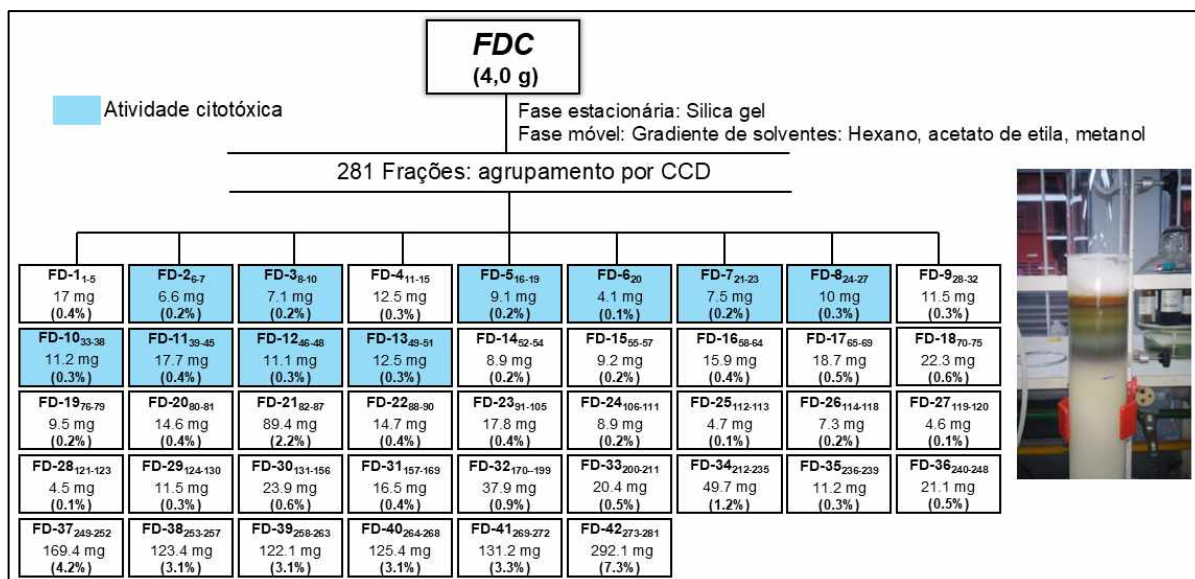


Fonte: Elaborado pelo autor.

3.4.2 Fracionamento da fração diclorometano (FDC)

Parte da fração diclorometano (4,0 g) foi submetida a uma separação em coluna de vidro (Ø 4 cm) empacotada com sílica 63-200 µm, diâmetro de poro 60 Å (184,05 g). A eluição foi feita de modo gradiente, seguindo como descrito no tópico 4.6.1. O fracionamento deu origem a 281 subfrações, nomeadas conforme a ordem de eluição (de 1 até 281). Estas subfrações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e reagrupadas de acordo com similaridade dos valores de R_f e aspecto físico (cor), resultando em 42 grupos, nomeados de forma contínua (FD-1 até FD-42) (Figura 9). Todas as 42 subfrações foram submetidas ao ensaio de citotoxicidade, no fluxograma (Figura 9), as caixas em azul indicam as subfrações que apresentaram as maiores reduções de viabilidade em HCT-116 na triagem *in vitro* (concentrações e critérios conforme Seção 3.5)

Figura 9. Fluxograma do fracionamento cromatográfico em coluna de sílica da fração diclorometano (FDC) de *Cereus jamacaru*.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS PELO MÉTODO MTT

3.5.1 Cultura celular

A linha celular HCT-116 (carcinoma colorretal), da American Type Culture Collection (ATCC), foi cultivada em meio RPMI (Gibco) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Gibco) e 1% de penicilina/estreptomicina (10 µ/mL) (Gibco). As células foram mantidas a 37 °C em uma atmosfera umidificada contendo 5% de CO₂, e as culturas foram dissociadas com tripsina EDTA a 0,25% (Gibco) a cada 2-3 dias (dependendo da confluência).

3.5.2 Ensaio de citotoxicidade

As análises de citotoxicidade foram realizadas no laboratório de Farmacologia de Produtos Naturais Marinhos, da Universidade de São Paulo – USP. O efeito citotóxico foi avaliado utilizando o método MTT. As células HCT-116 (0,6 × 10⁴ células por poço) foram semeadas em uma placa de 96 poços (3 × 10⁴ células/mL, 200 µL de

meio/poço). A doxorubicina (0,00064–10 μ M) foi utilizada como controle positivo e o dimetilsulfóxido (DMSO – 0,05%) como controle negativo. Após 24 horas de incubação, os extratos (diluídos em DMSO em concentrações de estoque de 10 mg/mL) foram adicionados em concentrações de 50 μ g/mL, ou diluições seriadas (0,0032–50 μ g/mL) foram preparadas para determinar o IC₅₀. Todos os tratamentos foram realizados em duplicata e incubados por 72 horas.

Após esse período de incubação, o sobrenadante foi substituído por meio de cultura contendo solução de MTT (0,5 mg/mL) e incubado por 3 horas. A solução de MTT foi então removida e as placas foram secas a 35 °C por 30 minutos. O precipitado contendo azul de formazan MTT foi dissolvido em 150 μ L de DMSO e a absorvância foi medida a 570 nm (MOSMANN, 1983).

Os ensaios foram conduzidos em duplicata técnica (dois poços idênticos por condição na mesma placa, cuja média foi considerada como um único valor do experimento) e repetidos em três experimentos independentes (triplicatas biológicas; $n=3$), assegurando a repetibilidade técnica e representatividade biológica; n refere-se ao número de experimentos independentes, e as duplicatas técnicas não aumentam n . A triagem inicial foi realizada em duas concentrações (50 e 5 μ g/mL) para avaliar a atividade em diferentes níveis de exposição, detectar possíveis efeitos dependentes da dose e estabelecer uma faixa de concentração eficaz ou tóxica para os testes subsequentes. Concentrações superiores a 50 μ g/mL não foram avaliadas para evitar toxicidade inespecífica (por exemplo, efeitos do solvente, alterações físico-químicas do meio e interferência no MTT), que pode superestimar a atividade (falsos positivos) e não refletir condições fisiológicas clinicamente plausíveis.

3.6 CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG–EM)

A análise química foi realizada utilizando um sistema GC Agilent Technologies 7890B acoplado a um detector GC/MSD 5977B, equipado com uma coluna cromatográfica capilar Agilent 19091S-433 HP-5MS UI (30 m \times 250 μ m \times 0,25 μ m). A análise foi realizada pelo método proposto por Adams (Adams, 2007). As condições cromatográficas foram as seguintes: a temperatura do injetor foi definida para 210 °C e foi utilizado hélio de alta pureza como gás transportador a uma vazão constante de

0,9 mL/min. Foi injetado um volume de amostra de 1 µL no modo Split (20:1). O espectrômetro de massa foi operado no modo Scan com uma faixa de relação massa/carga (m/z) de 35–550, com uma contagem limite de 150 e um atraso do solvente de 3 min, em ionização por elétrons (IE, 70 eV). A temperatura do quadrupolo foi mantida em 150 °C e a temperatura da fonte de íons foi definida em 280 °C. O programa de temperatura do forno começou a 60 °C, aumentando a uma taxa de 3 °C/min até atingir 246 °C, onde foi mantido por 30 min. Os dados foram adquiridos e processados no MassHunter Workstation (Agilent). A anotação considerou biblioteca NIST 17 (match ≥ 80 ; reverse ≥ 80) e índice de retenção calculado com n-alcenos C₁₀-C₄₀ nas mesmas condições cromatográficas, pela equação de Van den Dool-Kratz. Amostras em branco (solvente) foram analisadas entre injeções para monitorar carry-over. As análises de CG–EM foram realizadas no laboratório de Nanobiotecnologia Professor Luiz Ricardo Goulart Filho do Instituto de Genética de Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia (IGEB-UFU) pela pós-doutoranda Dra. Arlene Bispo dos Santos Nossol.

Adicionalmente, foram calculados os índices aritméticos (IA) dos compostos (conforme a equação 1), os quais foram comparados com os valores de IA de compostos de referência previamente estabelecidos e tabulados por Adams (2007). Essa abordagem combinada, baseada na fragmentação, no índice de similaridade e nos índices aritméticos conferiu maior confiabilidade à anotação dos compostos.

$$IA = 100C(P_Z) + 100 \left[\frac{t_R(x) - t_R(P_Z)}{t_R(P_{Z+1}) - t_R(P_Z)} \right] \quad \text{Equação 1}$$

Na equação 1, os índices aritméticos são calculados a partir do número de carbonos do alcano ($C(P_Z)$) com t_R anterior analisado, do tempo de retenção (t_R) dos compostos analisados ($t_R(x)$) e dos tempos de retenção do alcano anterior ($t_R(P_Z)$) e posterior ($t_R(P_{Z+1})$).

3.7 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ULTRA EFICIÊNCIA ACOPLADA A ESPECTROMETRIA DE MASSAS COM IONIZAÇÃO POR ELETROSPRAY (CLUE–IES–QTOF–EM)

As análises foram realizadas no NuBBE, no Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista - UNESP. A análise química foi realizada utilizando um cromatógrafo Acquity H-Class, composto por uma bomba quaternária (gerenciador de solvente

quaternário), detector de arranjo de diodos (PDA e λ DAetector), forno de coluna, injetor automático (Sample Manager - FTN). O espectrômetro de massas utilizado foi um Xevo G2-XS QToF com fonte de ionização por eletrospray (IES) e analisador QToF (quadrupolo Time-of-Flight). As separações analíticas por CLUE foram realizadas em uma coluna Acquity CLUE HSS T3 C18 (100,0 mm \times 2,1 mm, 1,8 μ m). O sistema de solvente foi gradiente de 10 min de acetonitrila em solução aquosa de ácido fórmico a 0,1% (5–100%, vazão de 5,0 μ L min⁻¹). A aquisição dos dados foi realizada no software MassLynx, da Waters.

As amostras analisadas (EXT-C, FHC, FDC, FAC e FHID) foram submetidas a *clean up* em SPE-C18 (cartucho de 3 mL/500 mg). O cartucho foi condicionado com 6 x V_m de MeOH (5 mL) e equilibrado com 6 x V_m de MeOH:H₂O 95:05 (v/v) (5 mL). A amostra, previamente solubilizada em MeOH, foi carregada no cartucho. Em seguida, procedeu-se à eluição com 4 x V_m de MeOH:H₂O 95:05 (v/v) (3 mL). O eluato foi seco e ressuspenso em MeOH. As soluções foram filtradas em filtro de seringa 0,22 μ m antes da análise. Após o procedimento, o cartucho foi limpo com 6 x V_m de MeOH (5 mL).

3.8 CONSTRUÇÃO DE REDE MOLECULAR UTILIZANDO GNPS

Para o conjunto de CG–EM–IE 70 eV, foram processadas as amostras de *Cereus jamacaru*: fração hexano (FHC) e fração diclorometano (FDC), incluindo suas subfrações que apresentaram atividade citotóxica contra células tumorais humanas de HCT-116 (carcinoma colorretal) (Ver seção 3.4). Uma rede molecular foi criada com o fluxo de trabalho (workflow) *Library Search/Molecular Networking GC* na plataforma GNPS (<https://gnps.ucsd.edu>) (WANG et al., 2016). A tolerância de íon fragmento IE (70 eV) foi de 0,5 Da, com uma tolerância de massa do íon precursor definida para 20.000 Da (valor deliberadamente amplo, pois em IE (70 eV) não há isolamento de precursor, assim, a tolerância muito alta impede que diferenças arbitrárias no campo de precursor bloqueiem o pareamento de espectros). Para construir a rede, as arestas foram filtradas para incluir apenas aquelas com uma pontuação cosseno acima de 0,7 e mais de seis picos correspondentes. Esse limiar (≥ 6 picos) é amplamente utilizado no GNPS porque equilibra sensibilidade e especificidade: valores menores tendem a gerar arestas falsas quando os espectros têm poucos fragmentos, enquanto valores

maiores tornam a rede excessivamente conservadora e fragmentada. As conexões entre os nós foram mantidas apenas se cada nó estivesse classificado entre os 10 nós mais semelhantes do outro. Além disso, o tamanho máximo da família molecular foi limitado a 100, e as arestas com pontuação mais baixa foram removidas até que o tamanho da família ficasse dentro desse limite. Os espectros da biblioteca foram filtrados de forma semelhante, usando os mesmos parâmetros dos dados de entrada, e as correspondências entre os espectros da rede e os espectros da biblioteca exigiram uma pontuação cosseno acima de 0,7 e um mínimo de seis picos correspondentes. As redes moleculares foram visualizadas usando o software Cytoscape (SHANNON et al., 2003).

Para o conjunto de CLUE–IES–EM/EM, foram processados o extrato etanólico dos cladódios (EXT-C), as frações FHC, FDC, FAC e FHID, em modos IES⁺ e IES⁻. Uma rede molecular foi gerada pelo fluxo de trabalho (workflow) Library Search/Classic Molecular Networking do GNPS (<https://gnps.ucsd.edu>) (WANG et al, 2016), a partir dos dados de CLUE–IES–EM/EM (modos IES⁺ e IES⁻ submetidos separadamente). Os espectros foram filtrados removendo-se todos os íons fragmento no intervalo de ± 17 Da em torno do m/z do precursor e aplicando-se window filtering, restando apenas os 6 íons fragmento mais intensos em janelas de ± 50 Da ao longo do espectro. A tolerância de massa do íon precursor foi fixada em 2,0 Da e a tolerância para íons fragmento em 0,9 Da. A rede foi construída mantendo-se arestas com pontuação de cosseno $\geq 0,70$ e mais de seis picos pareados. Além disso, uma conexão entre dois nós permaneceu no grafo apenas quando recíproca entre os respectivos dez vizinhos mais semelhantes (Top 10). O tamanho máximo de cada família molecular foi limitado a 100 nós, removendo-se, quando necessário, as arestas de menor escore até atender a esse limite. Em seguida, os espectros da rede foram pesquisados nas bibliotecas públicas do GNPS, após aplicação dos mesmos filtros, e as correspondências foram aceitas somente quando a pontuação cosseno foi $\geq 0,70$ e houve mais de seis picos pareados. As redes resultantes foram exportadas e visualizadas no Cytoscape (SHANNON et al., 2003).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS E FRACIONAMENTO DE *C. JAMACARU*

A escolha e execução de um processo de extração adequado é essencial no estudo da química de produtos naturais, visto que impacta diretamente na precisão, confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados. Além disso, uma extração eficiente resultará em altos rendimentos, proporcionando melhor estudo dos metabólitos da planta.

No presente estudo, optou-se por utilizar a extração por maceração, que tem como principal vantagem extrair os compostos sem que sua estrutura seja modificada, visto que ocorre à temperatura ambiente e pressão atmosférica. O cladódio de *C. jamacaru in natura* (aproximadamente 7 kg) foi submetido a extração por maceração em álcool etílico, seguido de filtração, destilação em evaporador rotativo a pressão reduzida e banho de aquecimento a 40 °C. Além da destilação, o extrato foi liofilizado para remoção de água remanescente, uma vez que o *C. jamacaru* é constituído de aproximadamente 90% de água. Cinco ciclos de extração foram realizados e as massas obtidas são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Massas obtidas na extração etanólica de *Cereus jamacaru*.

Ciclos	Massa (g)
1ª Extração	60,0
2ª Extração	33,2
3ª Extração	18,0
4ª Extração	13,4
5ª Extração	8,6
Massa total	133,13

Fonte: Elaborado pelo autor.

A tabela 4 apresenta as massas e os rendimentos obtidos a partir da extração líquido-líquido realizada com 70,0 g do extrato etanólico de *C. jamacaru*, utilizando solventes com polaridade crescente (hexano, diclorometano e acetato de etila). O processo de fracionamento foi conduzido com o objetivo de separar os compostos

presentes no extrato com base em suas afinidades químicas pelos diferentes solventes, os quais apresentam polaridade distintas. O hexano, solvente de baixa polaridade, é eficiente na extração de substâncias apolares, como hidrocarbonetos e lipídios, o diclorometano apresenta polaridade intermediária, sendo capaz de solubilizar compostos moderadamente polares, como certos alcaloides e terpenos, já o acetato de etila, considerado um solvente mais polar, tem afinidade por compostos fenólicos, flavonoides e outros metabólitos polares (POOLE, 2019).

Tabela 4. Rendimentos obtidos da extração líquido-líquido.

Fração	Massa obtida (g)	Rendimento (%)
Hexano	8,7	12,4
Diclorometano	9,0	12,9
Acetato de etila	8,9	12,7
Hidrometanólica	28,0	40,0
Resíduo sólido da filtração	12,8	18,3
Massa total	67,4	96,3

Fonte: Elaborado pelo autor.

Esse fracionamento seletivo permitiu a separação parcial dos componentes químicos do extrato. De acordo com a Tabela 4, os rendimentos das frações obtidas com os solventes orgânicos foram bastante próximos entre si: 12,4% para a fração hexânica (8,7 g), 12,9% para a fração diclorometânica (9,0 g) e 12,7% para a fração extraída com acetato de etila (8,9 g). Esses valores indicam uma distribuição relativamente equilibrada dos compostos nas três fases orgânicas, sugerindo a presença de substâncias com diferentes polaridades no extrato inicial. A fração hidrometanólica, obtida após a remoção dos constituintes mais apolares, apresentou o maior rendimento (28,0 g; 40,0%), evidenciando que uma parte significativa dos compostos permaneceu na fase mais polar. Já o resíduo sólido retido no papel filtro correspondeu a 12,8 g (18,3%), indicando a presença de materiais insolúveis nos solventes utilizados. Somando todas as frações, obteve-se um aproveitamento de 67,4g, correspondente a 96,3% da massa total inicial, o que demonstra boa eficiência do processo de extração.

Em decorrência de um incidente ocorrido no local das amostras, a fração hidrometanólica foi excluída das análises subsequentes, a fim de evitar a inclusão de dados potencialmente comprometidos, dada a possibilidade de contaminação da fração. Dessa forma, as análises prosseguiram com as frações hexano, diclorometano e acetato de etila.

4.2 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE

Na terapia clínica do câncer, um dos principais objetivos é eliminar de forma efetiva as células cancerosas, seja por apoptose, ou por morte celular programada (JAKOVLJEVIC et al., 2023). O câncer colorretal (CCR) é uma das neoplasias mais incidentes do mundo. Compostos quimioterápicos como doxorrubicina, 5-fluorouracil e oxaliplatina são comumente usados para o tratamento do CCR, contudo, reações adversas e quimiorresistência têm sido descritas na literatura, reduzindo assim sua utilidade clínica (DA SILVA et al., 2022; ZHANG et al., 2022). Assim, o estudo de novos compostos com atividade antitumoral ainda é necessário para reduzir as reações adversas e melhorar as respostas ao tratamento em pacientes com CCR.

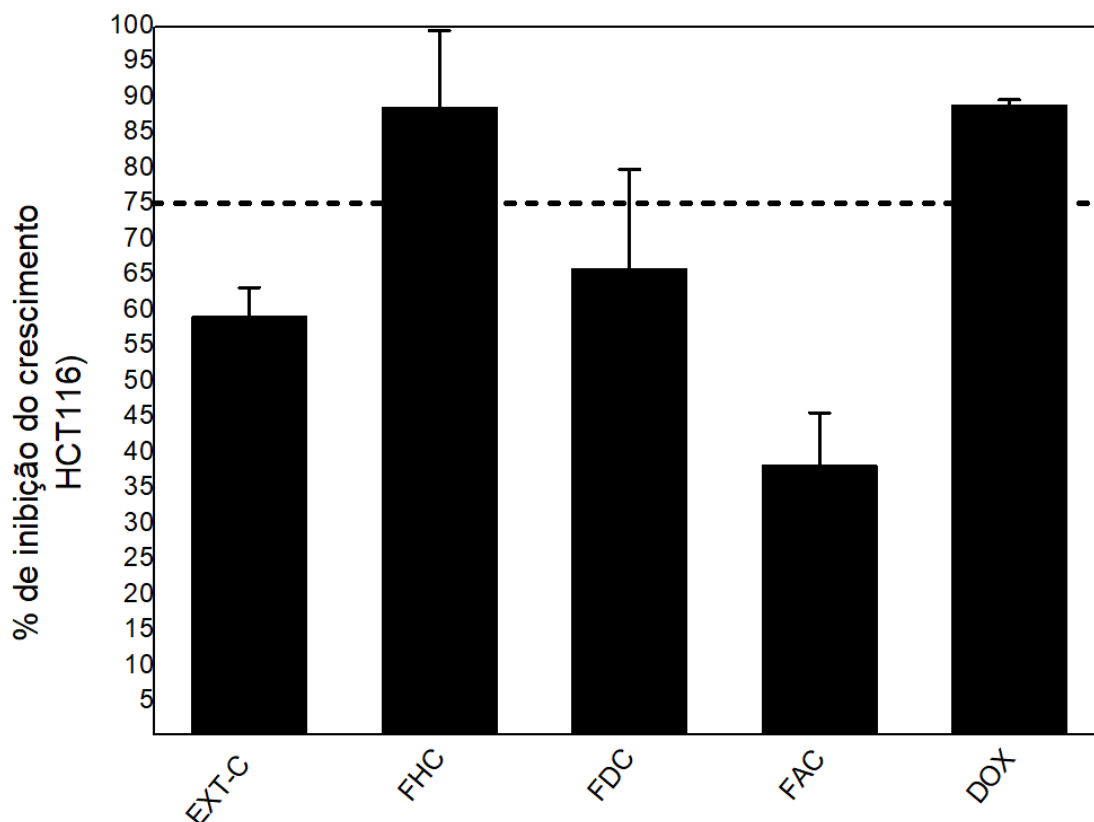
A avaliação citotóxica do extrato e frações foi realizada com o uso do ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), que é um método preciso, quantitativo e muito sensível (RIFANA et al., 2023). A quantidade do substrato degradado pelas enzimas mitocondriais em células viáveis é calculada em um determinado período e, em seguida, fornece uma contagem do número de células vivas no conjunto de células testadas (NONGPIUR et al., 2023). Devido a relação linear entre a atividade celular e a absorção, o número de células vivas/mortas pode ser calculado empregando a diferença na leitura de absorbância a 570 nm em conjuntos de células de controle e tratadas (BATIBAY et al., 2023; NONGPIUR et al., 2023).

Inicialmente, o extrato etanólico (EXT-C) e as frações de hexano (FHC), diclorometano (FDC) e acetato de etila (FAC) de *Cereus Jamacaru* foram submetidos à avaliação citotóxica realizada contra a cepa HCT-116 (câncer de cólon humano). Os resultados da taxa de inibição do crescimento da linha de células tumorais humanas contra essas amostras são mostrados na Figura 10. Os experimentos foram realizados em uma concentração de 50 µg/mL e as amostras com uma porcentagem

de inibição superior a 75% foram consideradas ativas. O medicamento antitumoral, doxorrubicina (DOX), foi usado como controle positivo.

Na triagem a 50 µg/mL, FHC foi a mais ativa ($88,59 \pm 10,88\%$), praticamente coincidente com DOX ($88,95 \pm 0,76\%$). EXT-C e FDC foram intermediárias ($59,17 \pm 4,17\%$ e $65,91 \pm 14,03\%$, respectivamente), enquanto FAC ficou abaixo do limiar de 75% ($38,29 \pm 7,41\%$). Esse resultado expressivo sugere a presença de compostos bioativos relevantes nesta fração. O extrato EXT-C e a fração FDC também exibiram atividade citotóxica, embora em níveis moderados, com percentuais de inibição de $59,17 \pm 4,17\%$ e $65,91 \pm 14,03\%$, respectivamente. Em contrapartida, a fração FAC apresentou uma inibição consideravelmente mais baixa, de apenas $38,29 \pm 7,41\%$, o que levou à decisão de excluí-la das etapas subsequentes de análise, por não apresentar atividade relevante.

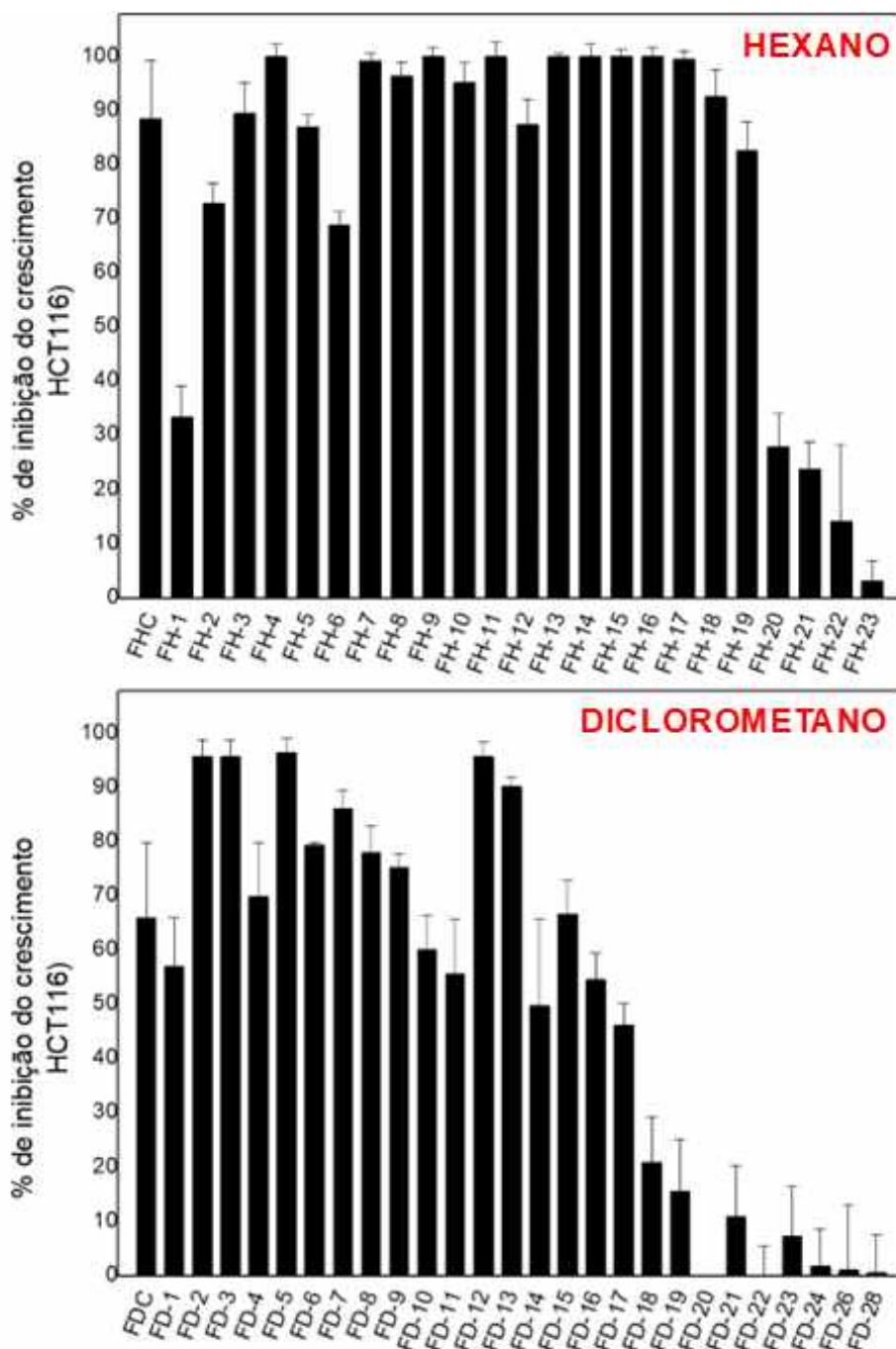
Figura 10. Porcentagem de inibição do crescimento de células HCT-116 (carcinoma colorretal) (eixo Y) em relação ao extrato, às frações e ao controle (doxorrubicina) testados em uma concentração de 50 µg/mL (eixo X). Valores: média ± EPM (erro padrão da média).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dando continuidade ao estudo, a fração FHC foi submetida à cromatografia em coluna visando o fracionamento de compostos com potencial atividade biológica. Apesar de a fração FDC ter apresentado uma atividade intermediária, ela também foi selecionada para análise cromatográfica, uma vez que os dados sugerem que metabólitos menos polares presentes nessa fração podem estar relacionados à atividade citotóxica observada. As novas subfrações obtidas a partir desses procedimentos cromatográficos foram, então, avaliadas quando ao seu potencial citotóxico. Os resultados dessas análises estão apresentados na Figura 11, na qual é possível observar que as frações.

Figura 11. Porcentagem de inibição do crescimento de células HCT-116 (carcinoma colorretal) (eixo Y) em relação às subfrações da cromatografia em coluna testada em uma concentração de 50 µg/mL (eixo X). Valores: média ± EPM (erro padrão da média).



Fonte: Elaborado pelo autor.

A avaliação citotóxica das subfrações de FHC (FH-n) e FDC (FD-n) indicou que, a 50 µg/mL, 16 frações da FHC e 10 frações da FDC foram consideradas ativas por excederem o critério de 75% de inibição. Importante destacar que esse limiar é apenas

o ponto de corte da triagem: diversas subfrações apresentaram inibições $\geq 90\%$ e algumas atingiram 100%, conforme a figura 11. Para comparação direta, o controle positivo doxorrubicina inibiu $88,95 \pm 0,76\%$ na mesma concentração (50 $\mu\text{g/mL}$). Para fins de comparação, foi relatado que *Angelica gigas*, uma erva medicinal tradicional do leste asiático, apresenta citotoxicidade contra células HCT-116 que varia de 41,59 a 50,67% em concentrações entre 75 e 300 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (GE et al., 2024), ou seja, os autores utilizaram concentrações maiores do que o presente estudo e obtiveram resultados de citotoxicidade inferiores aos encontrados com *C. Jamaru*. Em outro estudo semelhante, um extrato das flores de *Ipomoea staphylina* contra células HCT-116 inibiu o crescimento celular em 50% em uma concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$ (NARAYANAN et al., 2025). Essas descobertas da literatura reforçam o potencial de *C. jamaru* como candidato promissor para terapias anticâncer, sendo necessários mais estudos sobre a planta.

Alguns estudos relataram anteriormente o potencial citotóxico de *C. jamaru* contra várias linhagens de células. Dutra et al. (2019) avaliaram a atividade citotóxica de extratos hidroalcoólicos de *C. jamaru* contra células de sarcoma 180 *in vitro*. Eles observaram que os extratos hidroalcoólicos do fruto e dos cladódios de *C. jamaru* reduziram significativamente a viabilidade celular após um período de tratamento que variou de 24 a 72 horas. Em um estudo realizado por Dutra et al. (2018), o extrato hidroalcoólico dos cladódios de *C. jamaru* reduziu significativamente a viabilidade do sarcoma 180 após 24 e 48 horas de exposição em diferentes concentrações (10, 50 e 100 $\mu\text{g/mL}$). Em um estudo semelhante, Souza et al. (2001) avaliaram a atividade anticancerígena do extrato hidroetanólico de cladódios de *C. jamaru*, usando um modelo de camundongo induzido por sarcoma 180, e observaram uma inibição do crescimento tumoral de 65,61%. Notavelmente, os extratos e as frações apresentaram porcentagens de inibição próximas e, em alguns casos, superiores à doxorrubicina ($88,95 \pm 0,76\%$), indicando uma forte atividade citotóxica dos extratos e das frações contra linhagens celulares HCT-116. Coletivamente, esses estudos, juntamente com as descobertas apresentadas neste trabalho, apoiam o potencial terapêutico de *C. jamaru* como uma fonte promissora de novos metabólitos para aplicações anticâncer.

Para comparar a potência entre as amostras vegetais, estimaram-se os IC_{50} das mais ativas (Tabela 5). A doxorrubicina foi utilizada exclusivamente como controle

positivo em concentração fixa para validação do ensaio (janela dinâmica e consistência entre placas), conforme boas práticas de triagem, não se estimou IC₅₀ para a doxorubicina neste estudo. Deste modo, a Tabela 5 apresenta apenas os IC₅₀ do extrato, das frações e subfrações.

Tabela 5. Valores de concentração inibitória de 50% (IC₅₀) dos extratos e frações de *C. jamacaru* contra células tumorais humanas HCT-116.

	HCT116
	IC₅₀ (µg/mL) – (R²)
Extrato etanólico (EXT-C)	49,34 (0,7591)
Fração acetato de etila (FAC)	94,64 (0,9004)
Fração hexano (FHC)	41,30 (0,8865)
FH-4	46,44 (0,8359)
FH-7	43,10 (0,7089)
FH-8	45,14 (0,9500)
FH-9	47,64 (0,8608)
FH-10	57,12 (0,9925)
FH-11	69,38 (0,9445)
FH-14	95,86 (0,7960)
Fração diclorometano (FDC)	46,61 (0,9465)
FD-2	47,89 (0,9503)
FD-3	39,02 (0,9668)
FD-5	54,83 (0,9086)
FD-12	43,08 (0,9825)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os IC₅₀ foram estimados por ajuste não linear. O Coeficiente de Determinação (R²) é informado apenas como indicador de variância explicada pelo modelo. Em ajustes não lineares, ele não deve ser interpretado isoladamente como critério de qualidade, assim, além do R², foram inspecionados a monotonicidade da curva, a presença de platôs inferior e superior na janela de concentrações, a distribuição de resíduos ao longo do eixo da dose e a reprodutibilidade entre repetições. Os

experimentos foram realizados com $n=3$ independentes, cada um com duplicata técnica.

Para amostras com $R^2 \geq 0,90$, os ajustes foram considerados consistentes com a estimação de IC_{50} . Valores com R^2 entre 0,80 e 0,89 foram aceitos quando havia suporte visual (curva bem-comportada, platôs definidos) e baixa dispersão entre replicatas. Casos com $R^2 < 0,80$ foram interpretados com cautela, por sugerirem maior influência de ruído experimental, janela de dose insuficiente, precipitação/turbidez em doses altas, ou citotoxicidade limitada da amostra na faixa testada.

Em termos de potência (IC_{50}), as amostras apolares foram mais promissoras. A fração FHC apresentou $IC_{50} = 41,30 \mu\text{g/mL}$ ($R^2 = 0,8865$), enquanto FDC exibiu $46,61 \mu\text{g/mL}$ ($R^2 = 0,9465$). A subfração FD-3 destacou-se com $39,02 \mu\text{g/mL}$ ($R^2 = 0,9668$). O extrato (EXT-C) ficou próximo ao limiar de interesse ($49,34 \mu\text{g/mL}$), e a FAC foi a mais fraca ($94,64 \mu\text{g/mL}$). Esses valores colocam FHC, FDC e FD-3 na faixa moderada de atividade para extratos/frações (ANYWAR et al., 2022; CANGA et al., 2022), ao passo que FAC é pouco ativa. Em comparação, o controle DOX é muito mais potente (fármaco puro), servindo aqui como âncora de ensaio, não como padrão de referência direto.

Cabe destacar que a FHC apresentou IC_{50} inferior ao da maioria de suas subtrações e, no conjunto FDC, apenas a subfração FD-3 à superou. Esse padrão é compatível com três mecanismos descritos na literatura: o primeiro são os efeitos de mistura (adição/sinergia) entre constituintes que se atenuam ao subfracionar, pois a separação pode desfazer interações benéficas presentes no complexo (WILLIAMSON, 2001; WAGNER; ULRICH-MERZENICH, 2009). O segundo está associado a distribuição/diluição dos princípios ativos em várias subfrações, reduzindo a concentração efetiva de cada uma (SARKER; NAHAR, 2012). O terceiro são as perdas técnicas e efeitos de manuseio, que podem diminuir a atividade aparente após etapas cromatográficas (KUMAR; GAUTAM; ALNOUTI, 2022; WILLIAMS et al., 2023).

Os resultados de IC_{50} relatados na literatura para outras espécies frente à HCT-116 são, em geral, mais altos do que os aqui obtidos, indicando potência comparativamente superior das amostras de *C. jamacaru*. Os valores de IC_{50} relatados ($\mu\text{g/mL}$) incluem aqueles dos extratos metanólicos obtidos por Soxhlet de *Vernonia amygdalina* $>1000 \mu\text{g/mL}$ e extratos metanólicos de folhas por ultrassom $511,9 \pm 19,4 \mu\text{g/mL}$, bem como aqueles de *Leea indica* $89,1 \pm 38,5 \mu\text{g/mL}$, etanólico

em Soxhlet $100,8 \pm 15,1$ $\mu\text{g/mL}$, metanólico em Soxhlet $71,7 \pm 42,0$ $\mu\text{g/mL}$ e extratos de folhas em água em Soxhlet $92,7 \pm 16,6$ $\mu\text{g/mL}$ (SIEW et al., 2019). Em outro estudo, a *Cleistocactus winteri*, uma planta suculenta da família *Cactaceae*, foi avaliada contra linhas celulares de carcinoma colorretal humano (HCT 116), com um valor IC_{50} relatado para o extrato metanólico de 357 $\mu\text{g/mL}$ (MINA et al., 2020).

Para identificar os metabólitos responsáveis por essa atividade citotóxica e considerando a baixa polaridade das frações mais ativas, foi realizada uma análise de CG–EM–IE 70 eV. Os resultados de citotoxicidade superiores a 75% são promissores na busca de compostos com potencial atividade contra células colorretais HCT-116.

4.3 ANÁLISES CROMATOGRÁFICAS E DE GNPS

Com intuito de determinar a composição química dos compostos presentes nas frações bioativas de *C. jamacaru*, foi empregada a técnica de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, a qual se mostra adequada para análise de compostos de média polaridade e baixo peso molecular. Essa abordagem é promissora para a caracterização das frações hexano e diclorometano. Posteriormente, a deconvolução espectral do conjunto de dados foi realizada usando o ambiente GNPS com a ferramenta MSHub, seguida pela criação de uma rede molecular no GNPS.

4.3.1 Cromatografia a Gás

A análise das frações de *C. jamacaru* por cromatografia a gás permitiu observar a complexidade dessa matriz vegetal. A anotação dos compostos presentes nas amostras foi realizada com base nos espectros de massas obtidos das análises cromatográficas, utilizando o software MassHunter da Agilent Technologies. Para isso, foram comparados os padrões de fragmentação dos íons presentes nos espectros experimentais com os espectros de referência disponíveis nas bibliotecas integradas ao MassHunter. Essa comparação permitiu avaliar a similaridade entre os compostos analisados e os registros da biblioteca, considerando tanto os íons característicos quanto a intensidade relativa dos fragmentos. Além da correspondência visual entre os espectros, foi utilizado o índice de similaridade fornecido automaticamente pelo

software, o qual expressa numericamente o grau de concordância entre os espectros experimentais e aqueles da biblioteca.

Adicionalmente, foram obtidos os índices de retenção (IA) conforme descrito em Materiais e Métodos (Seção 3.7, Equação 1) e confrontados com valores de referência tabelados por Adams (2007). A concordância entre padrões de fragmentação, índice de similaridade da biblioteca e IA, aumentam a confiabilidade das atribuições(anotações). Ao utilizar essa abordagem foi possível anotar 57 compostos (Figura 12, Tabela 6, Apêndices 1–57).

Tabela 6. Compostos anotados nas frações hexano e diclorometano e subfrações obtidas de *C. jamacaru* usando a análise de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG–EM–IE 70 eV).

Numero	^a t _R (min)	Nome do composto	Frações	^b (%)	^c IA	^d IAr
1 ^e	18,65	ácido nonanoico	FH-4	95	1254	1267
2 ^e	22,71	4-hidroxibenzaldeído	FD-1	98	1345	1355
3	24,01	heptanodioato de dimetila	FH-3	82	1374	–
4 ^e	25,44	4-hidroxi-benzenoetanol	FD-11	91	1407	–
5	25,98	9-oxononanoato de metila	FH-3	95	1420	–
6 ^e	26,15	<i>p</i> -hidroxiacetofenona	FD-1	95	1424	–
7	28,34	ácido 8-metoxi-8-oxooctanoico	FH-4	97	1475	–
8 ^e	30,76	azeleato de dimetila	FH-3	95	1534	–
9 ^e	31,31	ácido dodecanoico	FH-10	94	1547	1565
10	32,59	ácido 8-(metoxicarbonil)octanoico	FH-3; FH-4	96	1579	–
11 ^e	32,79	hexadecano	F.HEX; FH-2	91	1584	1600
12 ^e	36,68	heptadecano	F.HEX; FH-2	98	1683	1700
13 ^e	36,91	2,6,10,14-tetrametilpentadecano	F.HEX; FH-2	97	1689	–
14 ^e	37,65	tetradecanoato de metila	FH-4	96	1709	1722
15	38,84	heptadecanol	FH-2	88	1741	–
16 ^e	39,02	ácido tetradecanoico	FH-3; FH-4; FH-5; FH-7; FH-9; FH-10; FH-11; FH-12; FH-14; FH-15; FH-16; FH-18	98	1746	–

17	39,3	6-hidroxi-4,4,7a-trimetil-5,6,7,7a-tetrahidrobenzofurano-2(4H)-ona	FD-13; FD-11; FD-12	98	1753	–
18	39,32	3-metilheptadecano	FH-2	90	1754	–
19	39,74	ácido undecanodióico	FH-3	81	1765	–
20	40,04	4-hidroxi-4-(3-oxo-1-butenil)-3,5,5-trimetilciclohex-2-en-1-ona	FD-11	91	1773	–
21^e	40,38	octadecano	F.HEX; FH-2	97	1783	1800
22	40,73	2,6,10,14-tetrametilhexadecano	FH-2	96	1792	–
23	41,33	pentadecanoato de metila	F.HEX; FH-4	86	1808	–
24^e	42,02	6,10,14-trimetil-pentadecan-2-ona	F.HEX; FH-3; FH-4; FH-5; FH-7; FH-10; FH-16	97	1828	–
25	42,52	ácido pentadecanoico	FH-9; FH-10	92	1842	–
26	43,91	nonadecano	F.HEX; FH-2	98	1882	1900
27	44,63	7,9-di-terc-butil-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-dieno-2,8-diona	FD-2; FD-5; FD-8; FD-10; FD-11; FD-12; FD-13	94	1903	–
28	44,83	palmitato de metila	F.HEX; FH-19; FH-10; FH-7; FH-5; FH-16; FH-14; FH-18; FH-9; FD-2; FH-3; FH-4	98	1908	1921
29^e	45,98	ácido hexadecanoico	FH-3; FH-4; FH-5; FH-7; FH- 9; FH-14	95	1943	1959
30^e	47,13	palmitato de etila	F.HEX; FH-3; FH-4	98	1977	1992

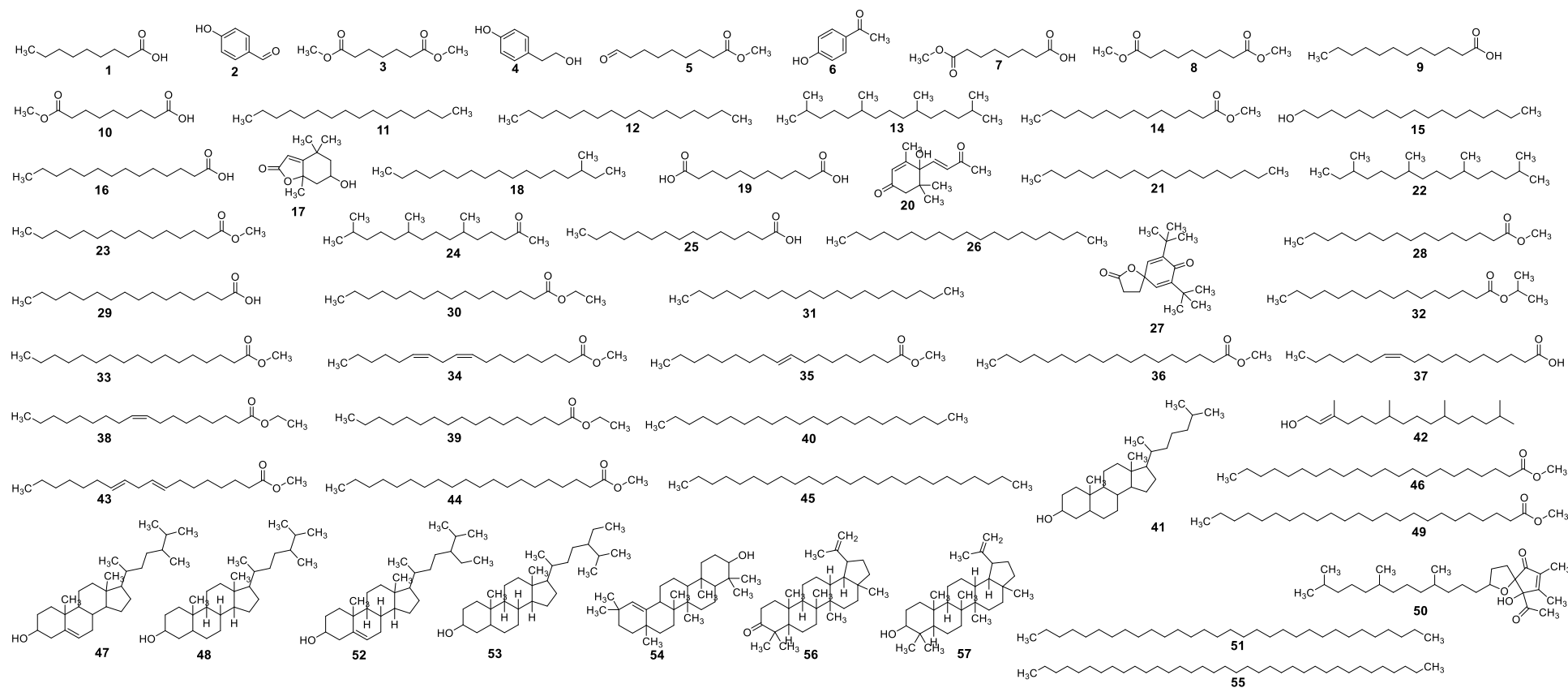
31^e	47,29	eicosano	F.HEX; FH-2	98	1982	2000
32	48,13	palmitato de isopropila	FH-12; FH-14; FH-15	91	2007	2024
33^e	48,17	heptadecanoato de metila	FH-4	95	2008	–
34^e	50,36	linoleato de metila	F.HEX	99	2076	2095
35^e	50,56	elaidato de metila	F.HEX; FH-4	99	2083	–
36	51,38	estearato de metila	F.HEX; FH-3; FH-4; FH-10; FH-11; FH-12; FH-14; FH- 15; FH-16; FH-18; FH-19; FD-2; FD-3; FD-5; FD-8; FD- 11; FD-12	97	2108	2124
37	51,63	ácido <i>cis</i> -vacênico	FH-4	87	2117	–
38	52,62	oleato de etila	F.HEX; FH-4	93	2149	–
39	53,45	estearato de etila	FH-3	90	2176	2196
40^e	53,58	docosano	FH-2	95	2180	2200
41^e	54,6	colestanol	FH-7	93	2214	–
42	55,32	fitol	FH-5	90	2238	2218
43	55,8	octadeca-8,11-dienoato de metila (8 <i>E</i> ,11 <i>E</i>)	F.HEX; FH-3; FH-4	95	2255	–
44	57,39	18-metilnonadecanoato de metila	F.HEX; FH-2; FH-3	95	2309	–
45^e	62,1	pentacosano	FD-10	94	2478	2500
46^e	62,98	docosanoato de metila	FH-3	96	2504	–
47	68,56	campesterol	FH-7	95	2596	–

48	69,49	ergostanol	FH-7	88	—	—
49	70,11	tetracosanoato de metila	FH-3	89	—	—
50	77,52	α -tocospiro A	FH-5	88	—	—
51	79,15	hentriacontano	FD-10	92	—	—
52^e	82,33	γ -sitosterol	FH-7	98	—	—
53^e	83,19	estigmastanol	FH-7	94	—	—
54	84,56	germanicol	FH-11	86	—	—
55^e	86,66	hexatriacontano	FD-10	87	—	—
56^e	87,75	lup-20(29)-en-3-ona	FH-4; FH-5	92	—	—
57	91,27	lupeol	FH-11	92	—	—

^aTempo de retenção, ^bPorcentagem de similaridade dos compostos com a biblioteca do NIST, ^cÍndice aritmético calculado, ^dÍndice aritmético (IA) na coluna DB-5 em referência aos n-alcanos (ADAMS, 2007), ^eCompostos anotados pela Plataforma GNPS.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 12. Compostos anotados nas frações hexano e diclorometano de *C. jamaru* usando análise de cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM-IE 70 eV).



Fonte: Elaborado pelo autor.

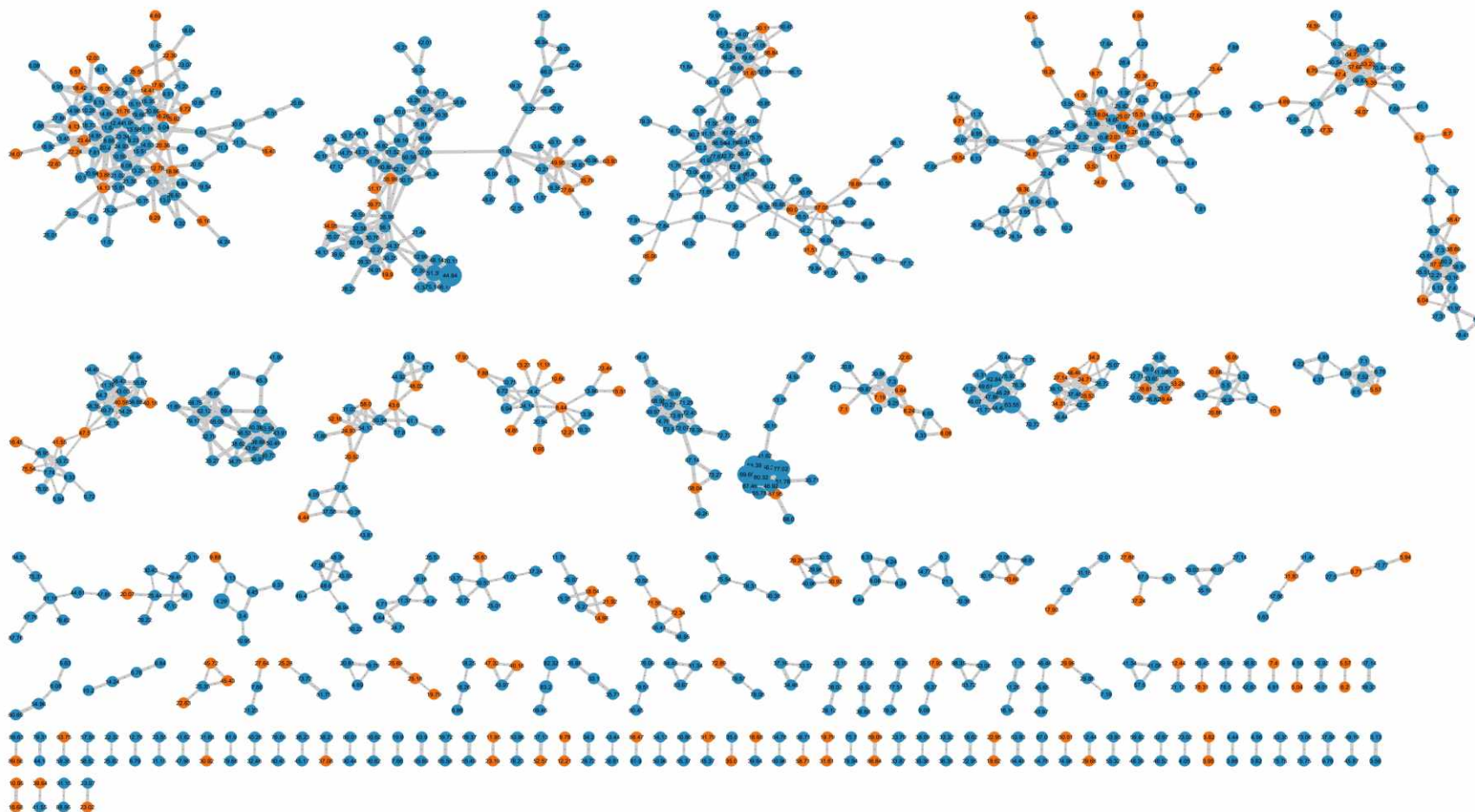
Os compostos anotados consistem em derivados de ácidos graxos (ésteres metílicos e etílicos), hidrocarbonetos saturados de cadeia longa, terpenoides (incluindo diterpenos, triterpenos e esteróis), além de álcoois e cetonas. Essa anotação foi realizada com o índice de retenção aritmética usando uma série de *n*-alcanos (C₁₀–C₄₀) como padrões de referência externos em condições cromatográficas idênticas. Os índices e retenção dos analitos foram determinados pela interpolação entre os tempos de retenção de *n*-alcanos adjacentes, expressos em unidades correspondentes ao número de carbono dos alcanos (Equação 1) (ADAMS, 2007). Além disso, os espectros foram comparados com os disponíveis na biblioteca do NIST, considerando apenas os compostos que apresentavam índices de similaridade superiores a 85%.

4.3.2 GNPS

Os dados obtidos na análise de CG–EM–IE (70 eV) das frações e subfrações de *C. jamacaru* foram inseridos na plataforma livre de acesso gratuita GNPS (do inglês *Global Natural Products Social Molecular Networking*) para a produção da rede molecular, com o objetivo de realizar anotações de compostos presentes nestas amostras. Essas redes moleculares são formadas a partir da avaliação do padrão de fragmentação e comparado com dados de bibliotecas espectrais, com o intuito de reconhecer padrões de fragmentação de classes metabólicas.

A rede molecular gerada apresentou 904 nós, conectados por 1669 arestas, formando 58 clusters e 71 pares solitários (Figura 13). As cores foram atribuídas a partir dos metadados do GNPS, que mapeiam cada arquivo bruto ao grupo Fração (FHC ou FDC). Assim, nós associados a FHC são mostrados em azul e os de FDC em laranja. O tamanho do nó representa a abundância relativa (soma das intensidades/áreas de precursor nos arquivos daquele nó) e a espessura das arestas reflete a similaridade de cosseno (mais espessas indica maior similaridade). Conforme previsto pelos ensaios de citotoxicidade, a maioria dos nós foi encontrada na FHC, que também é a fração com maior valor de atividade biológica.

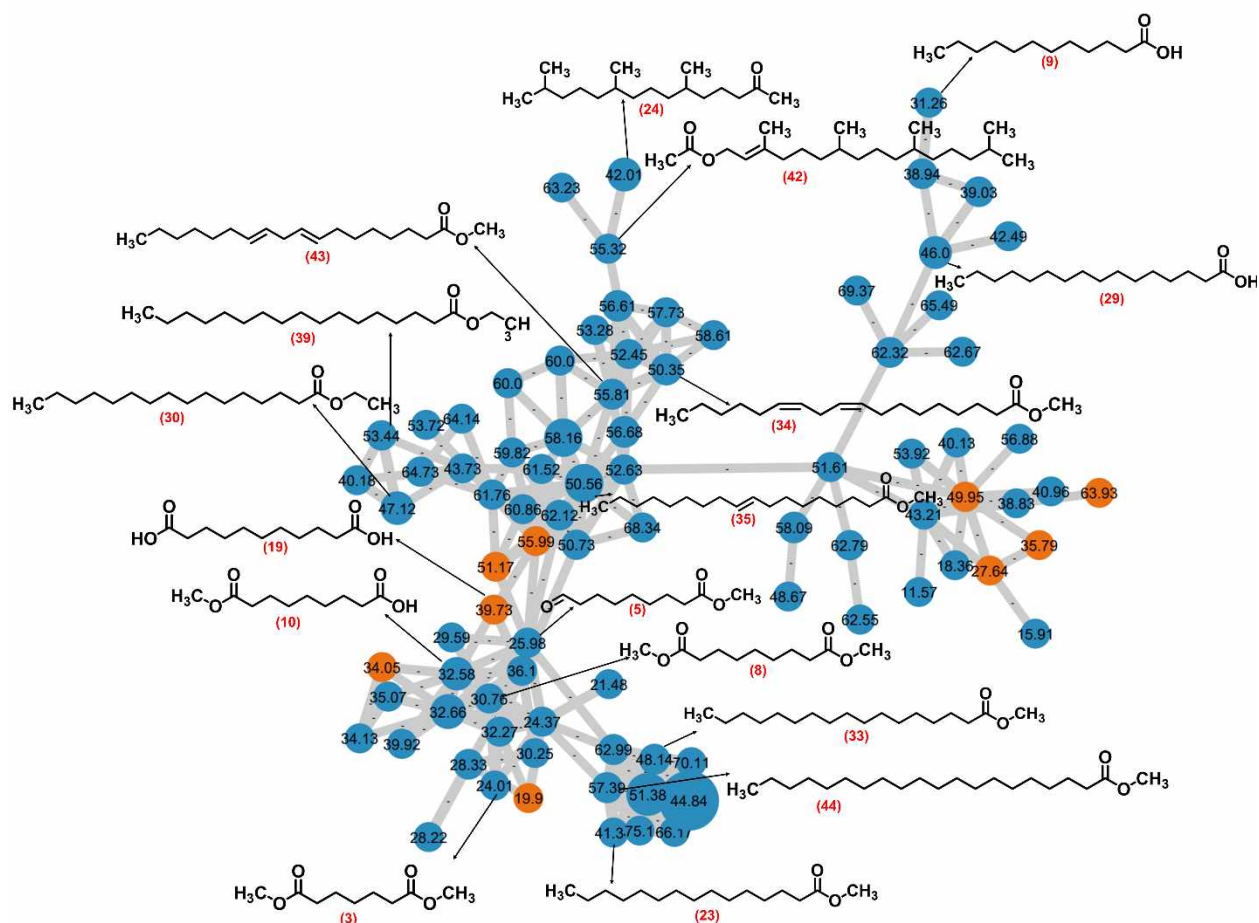
Figura 13. Representação da rede molecular das frações hexano (azul) e diclorometano (laranja) de *C. jamaru* usando cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM-IE, 70 eV).



Fonte: Elaborado pelo autor. Nota: O tamanho do nó representa abundância relativa do íon e a largura da borda reflete a similaridade de cosseno. Cada nó representa um espectro EM/EM e o número no interior é o seu ID no estudo.

Os clusters são formados a partir da correlação entre os nós e a massa molecular do íon, caso apresentem os mesmos íons precursores e/ou semelhanças na fragmentação, os nodos estarão conectados entre si. Um dos clusters da Figura 13 com compostos bioativos anotados foi ampliado na Figura 14. Esse cluster compreende 87 nós interconectados por 198 bordas, com 17 nós anotados com sucesso. Esses 17 nós são predominantemente originários da FHC e são compostos anotados como ácidos graxos e seus derivados, muitos deles com atividade contra células cancerígenas descritas na literatura. A anotação desses compostos foi baseada na comparação espectral, indicando alta similaridade. Os nós anotados correspondem aos seguintes compostos: heptanodioato de dimetila (**3**), metil 9-oxononanoato (**5**), metil azelato (**8**), ácido láurico (**9**), monometil azelato (**10**), ácido undecanodioico (**19**), pentadecanoato de metila (**23**), 6,10,14-Trimetil-2-pentadecanona (**24**), ácido palmítico (**29**) (Câncer de pele e câncer de próstata (LOWENTHAL et al., 2023), palmitato de etila (**30**) (Câncer de pele, fígado, pulmão, mama e cólon (HEENA et al., 2024), heptadecanoato de metila (**33**), linoleato de metila (**34**) (Câncer de pele, esófago, gástrico e cervical (YANG et al., 2018), elaidato de metila (**35**), fitol (**42**) (Câncer de mama (HUANG et al., 2022), octadeca-8,11-dienoato de metila (8*E*,11*E*) (**43**) e 18-metilnonadecanoato de metila (**44**).

Figura 14. Grupo destacado de ácidos graxos e seus derivados presentes no *C. jamacaru*, filtrados pelo tempo de retenção (t_R). Frações hexano (azul) e diclorometano (laranja). O tamanho do nó representa abundância relativa do íon e a largura da borda reflete a similaridade de cosseno.

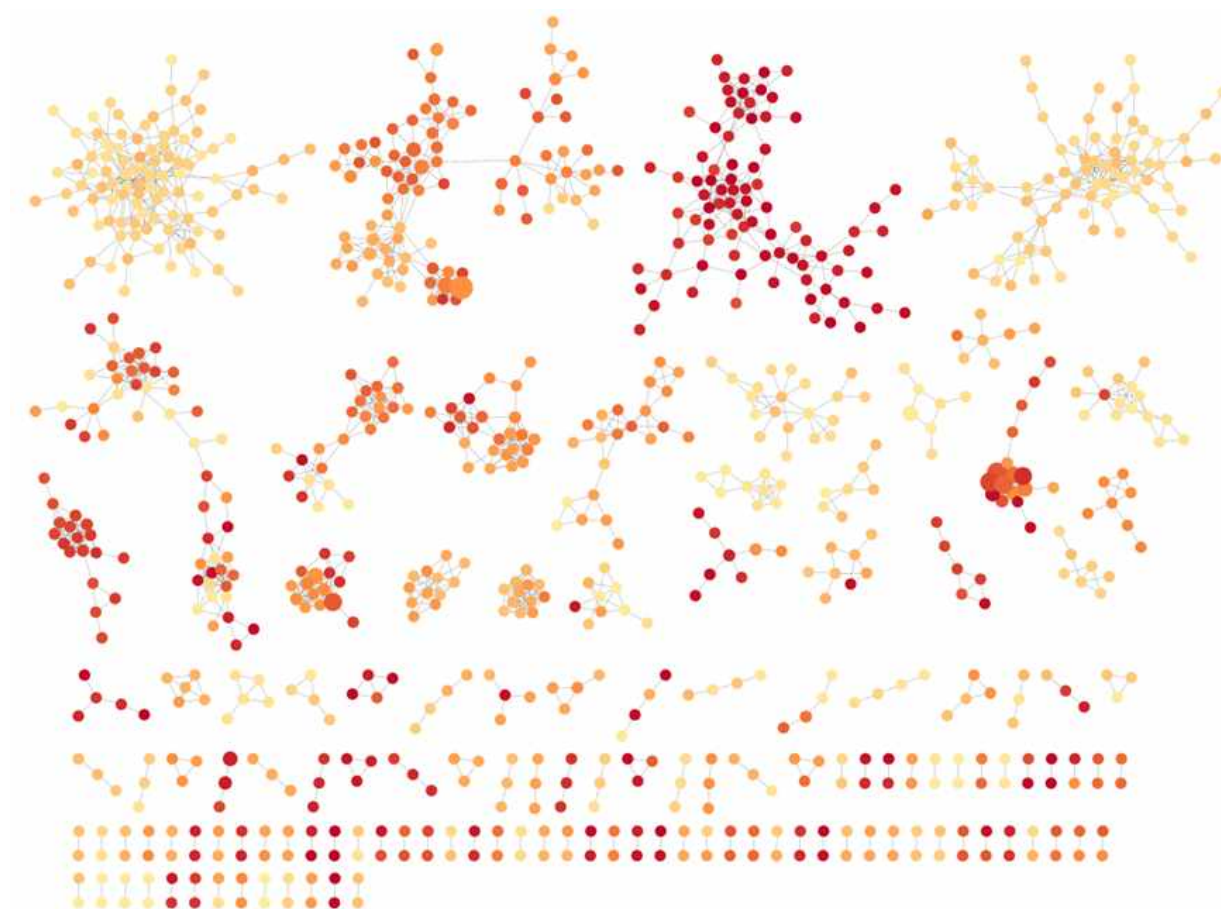


Fonte: Elaborado pelo autor.

As redes moleculares possibilitam a aplicação de filtros específicos tanto nos nós quanto nas bordas, o que facilita a anotação e o reconhecimento de padrões complexos dentro do conjunto de dados analisado. Nesse contexto, foi adotada uma estratégia visual para destacar uma característica importante dos compostos presentes nos perfis cromatográficos obtidos por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM-IE 70 eV): o tempo de retenção (t_R). Como a análise foi realizada em uma coluna apolar HP-5MS (5% fenil-95% dimetilpolissiloxano), o t_R reflete principalmente a volatilidade dos analitos (ponto de

ebulição/pressão de vapor) e, em menor grau, interações dispersivas com a fase estacionária. Para isso, os nós, que representam os diferentes compostos detectados, foram coloridos de acordo com o valor do seu tempo de retenção, permitindo uma visualização mais clara da distribuição temporal dos analitos. Especificamente, os nós com menores tempos de retenção foram representados na cor amarela, enquanto os compostos com maiores tempos de retenção receberam cor vermelha, criando um gradiente visual que auxilia na interpretação dos dados e na identificação de possíveis agrupamentos ou tendências e, do ponto de vista químico, discrimina compostos mais voláteis/menos hidrofóbicos (mais claros) daqueles menos voláteis/mais hidrofóbicos (mais vermelhos). Em séries homólogas, observa-se aumento de t_R com o número de carbonos, enquanto insaturações e ramificações, por reduzirem o ponto de ebulição, tendem a antecipar a eluição, o que ajuda a reconhecer famílias químicas dentro da rede (Figura 15).

Figura 15. Rede molecular filtrada por tempo de retenção (t_R).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Essa abordagem visual permite não apenas explorar relações estruturais entre os analitos com base na similaridade espectral, mas também integrar informações cromatográficas que são fundamentais para a interpretação dos perfis químicos complexos, especialmente em matrizes naturais ou ambientais (WATROUS et al., 2012; QUINN et al., 2017; NOTHIAS, 2020). No presente conjunto, a similaridade em impacto de elétrons (IE) evidenciou a formação de séries homólogas ao longo do gradiente temporal, a organização de variantes estruturais dentro de famílias lipídicas, nas quais insaturações e ramificações tendem a antecipar a eluição em relação a análogos saturados e lineares, o agrupamento de compostos que compartilham esqueletos isoprenoides e a concentração de núcleos de maior massa e baixa volatilidade nas porções de t_R mais tardias. A concordância entre esses padrões espectrais e a ordenação cromatográfica em coluna apolar sustenta relações estruturais (séries homólogas, grau de insaturação/ramificação e classe química), permitindo seguir famílias ao longo da rede e reforçando a interpretação dos clusters observados (Figura 15).

A utilização do gradiente de cores, variando de amarelo (menor t_R) a vermelho escuro (maior t_R) fornece uma camada adicional de informações que facilita a visualização da distribuição temporal dos compostos ao longo da análise cromatográfica. A presença de clusters homogêneos em termos de coloração, como observado em várias regiões da rede, indica que compostos com tempos de retenção próximos tendem a agrupar-se também com base em sua similaridade estrutural, sugerindo a existência de famílias químicas com comportamento cromatográfico semelhante. Esse comportamento é comum em séries homólogas, como terpenos, ácidos graxos, alquilbenzenos ou outros grupos químicos que compartilham núcleos estruturais comuns (WOLFENDER et al., 2019; ERNST et al., 2019).

Por outro lado, certos agrupamentos apresentam variação de cores entre nós conectados, o que indica que compostos com estruturas similares podem apresentar diferenças significativas no tempo de retenção. Tal variação pode ser atribuída a pequenas modificações estruturais, como ramificações, presença de grupos funcionais polares ou mudanças na massa molecular, que impactam diretamente na interação dos compostos com a fase estacionária durante a separação cromatográfica (NIESSEN, 2001; BIZZO, 2023). Isso ressalta a sensibilidade da CG-EM-IE 70 eV

para diferenciar compostos isômeros ou análogos estruturais com base em propriedades físico-químicas sutis.

Destaca-se também a presença de grandes agrupamentos de nós com coloração vermelho-escura, visualizados principalmente na porção superior da rede molecular, os quais indicam compostos com tempos de retenção elevados. Esses compostos tendem a ser menos voláteis, mais apolares e de maior massa molecular, características típicas de sesquiterpenos, esteroides ou compostos fenólicos substituídos, frequentemente encontrados em extratos de origem vegetal (SADGROVE et al., 2022) Em coluna apolar (HP-5MS), essa associação com “maior apolaridade” é válida sobretudo dentro de séries homólogas não polares (cadeias mais longas e menos ramificadas), nas quais maiores t_R acompanham menor volatilidade; contudo, sob as condições analíticas empregadas, funções polares (p.ex., ácidos/álcoois fenólicos) também podem eluir tardiamente em razão de altos pontos de ebulição, de modo que t_R elevado não implica necessariamente maior apolaridade quando se comparam classes distintas. No conjunto estudado, os agrupamentos tardios observados são compatíveis com sesquiterpenos, esteroides e lipídios de cadeia longa; entre os fenólicos, espera-se observar preferencialmente espécies de menor polaridade (mais substituídas por grupos alquila/alcóxi), compatíveis com volatilidade relativa suficiente nas condições adotadas.

Além disso, a existência de sub-redes mais isoladas e de menor tamanho, muitas vezes localizadas nas regiões inferiores da figura, pode sugerir a presença de compostos únicos ou menos representados na amostra, mas ainda assim relevantes do ponto de vista químico ou biológico. A sua coloração variada indica que essas moléculas estão distribuídas ao longo de diferentes faixas de t_R , o que reforça a complexidade química e a diversidade dos perfis cromatográficos (FOX RAMOS et al., 2017).

Por fim, a integração de dados cromatográficos com dados espectrais (similaridade de fragmentação) por meio de redes moleculares mostra-se uma ferramenta poderosa para o mapeamento químico de amostras complexas, permitindo não apenas a anotação de compostos conhecidos, mas também a descoberta de novos metabólitos com potencial relevância biológica, ambiental ou industrial (WANG et al., 2016; NOTHIAS et al., 2020). Esse tipo de visualização favorece uma

interpretação mais abrangente, promovendo insights sobre a organização química da amostra e facilitando a priorização de compostos para futuras análises estruturais.

As classes de metabólitos encontrados nas frações que suprimiram o crescimento celular das células HCT-116 (carcinoma colorretal) corroboram os dados relatados na literatura, uma vez que os compostos dessas classes já tiveram sua atividade citotóxica avaliada e confirmada. Entre os terpenoides, há precedentes de citotoxicidade em células de cólon: por exemplo, um terpeno isolado de *Abies sibirica* apresentou inibição seletiva em COLO-205 ($IC_{50} = 0,9$ mg/mL), ainda que com potência modesta, reforçando o potencial desta classe em tumores do trato intestinal (WANG et al., 2012). Em outra frente, um diterpeno exibiu citotoxicidade contra linhagem celular humana de carcinoma hepatocelular (SMMC-7721) com $IC_{50} = 22,43$ μ M, evidenciando atividade em linhagens hepáticas e sustentando a relevância de diterpenos/triterpenos em matrizes naturais (DUAN et al., 2020). Para triterpenoides do tipo lanostano, vários derivados isolados de *Fomitopsis betulina* mostraram IC_{50} na faixa de ~ 11 – 20 μ M frente à linhagem celular humana de leucemia promielocítica aguda (HL-60), com bons índices de seletividade frente a células normais, o que indica que núcleos esteroidais pesados podem contribuir para efeitos citotóxicos observados em frações ricas em compostos de alto t_R (SOFRENIĆ et al., 2021).

Os ésteres e seus derivados são outra classe de metabólitos anotados neste trabalho que demonstraram atividade citotóxica contra várias linhas celulares. Por exemplo, ésteres de 20(S)-camptotecina exibiram IC_{50} comparáveis ao próprio fármaco em diversas linhagens celulares (A549 (pulmão), Bel7402 (fígado), BGC-823 (gástrico), HCT-8 (cólon), e A2780 (ovário)), algumas vezes o análogo clínico (topotecano) (LI et al., 2024). De forma ainda mais direta para o escopo em câncer colorretal, derivados de éster de pirazolo [3,4-d]pirimidina foram avaliados em HCT-116 e vários compostos apresentaram $IC_{50} \leq 0,01$ μ M, destacando que esqueletos heterocíclicos com função éster podem ser altamente citotóxicos nessa linhagem (LU et al., 2024).

Integrando essas evidências ao perfil químico encontrado, as frações de alto t_R , onde se concentram terpenoides, triterpenoides e esteróis anotados, são as candidatas mais plausíveis para explicar a inibição observada em células HCT-116, pois reúnem classes com precedentes consistentes de citotoxicidade.

Além da formação dos clusters, também foi possível analisar uma lista de compostos gerada pelo GNPS, com anotação de 27 possíveis compostos presentes no extrato e frações de *C. jamacaru* (Tabela 7).

Tabela 7. Anotação das substâncias nas frações hexano e diclorometano e subfrações de *C. jamacaru* por redes moleculares.

Substância	$t_R(\text{min})$ CG-EM	$t_R(\text{min})$ GNPS	Classe	Cosseno	Fórmula molecular	Referências
1	18,65	18,61	Gold	0,86	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005687761
2	22,71	22,71	Gold	0,97	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005682113
4	25,44	28,22	Gold	0,73	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005682974
6	26,15				$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2$	
8	30,76	30,77	Gold	0,89	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005451804
9	31,31	31,27	Gold	0,89	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005455203
11	32,79	32,81	Gold	0,95	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005686012
12	36,68	36,66	Gold	0,94	$\text{C}_{17}\text{H}_{36}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005685951
13	36,91	36,91	Gold	0,94	$\text{C}_{19}\text{H}_{40}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005688277
14	37,65	37,65	Gold	0,94	$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005686857
16	39,02	38,94	Gold	0,95	$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005689750
21	40,38	40,38	Gold	0,94	$\text{C}_{18}\text{H}_{38}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005687911
24	42,02				$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}$	
29	45,98	46,0	Gold	0,95	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005452003
30	47,13	47,12	Gold	0,84	$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005449836

31	47,29	47,32	Gold	0,90	$C_{20}H_{42}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005685151
33	48,17	48,17	Gold	0,79	$C_{18}H_{36}O_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005454894
34	50,36	50,36	Gold	0,97	$C_{19}H_{34}O_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005681462
35	50,56	50,56	Gold	0,98	$C_{19}H_{36}O_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005681544
40	53,58	53,58	Gold	0,87	$C_{22}H_{46}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005453806
41	54,60	54,63	Gold	0,87	$C_{27}H_{48}O$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005684132
45	62,10	62,12	Gold	0,89	$C_{25}H_{52}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005453814
46	62,98	62,98	Gold	0,86	$C_{23}H_{46}O_2$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005454898
52	82,33	74,23	Gold	0,83	$C_{29}H_{50}O$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005451517
53	83,19	83,19	Gold	0,94	$C_{29}H_{52}O$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005689630
55	86,66	65,10	Gold	0,80	$C_{36}H_{74}$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005686110
56	87,75	87,74	Gold	0,91	$C_{30}H_{48}O$	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005686486

Fonte: Elaborado pelo autor.

Todas as substâncias anotadas pelo GNPS presentes nas frações hexano e diclorometano apresentam valor mínimo de similaridade espectral (cosseno) igual ou maior que 0,7. Os espectros inseridos na plataforma GNPS são convertidos em vetores unitários no espaço n-dimensional e os pares são comparados com um cálculo de produto escalar, denominado pontuação de similaridade espectral (cosseno). Essa pontuação atribuída a cada par de vetores varia de 0 a 1, onde 1 significa que os espectros inseridos na plataforma são idênticos aos espectros encontrados nos bancos de dados do GNPS (YANG et al., 2013). Além do valor de cosseno, os espectros dos bancos de dados do GNPS também são categorizados com base na

qualidade dos espectros e na confiabilidade destas anotações. As categorias são (i) *Gold*, para espectros de substâncias puras de origem sintética ou isolada de produtos naturais com caracterização estrutural completa, (ii) *Silver* engloba dados de estruturas isoladas ou anotadas a partir de publicações científicas e (iii) *Bronze*, que se refere a espectros com caracterização incompleta ou não referenciados por publicação científica (PILON et al., 2021).

Diversos compostos observados no presente estudo já foram relatados e têm atividades citotóxicas comprovadas, como hexadecano (câncer de mama (HUANG et al., 2022)) e câncer de pele (CHOO et al., 2001; LOWENTHAL et al., 2023)), heptadecano (câncer de pele (CHOO et al., 2001)), octadecano (câncer de pele (CHOO et al., 2001)), ácido pentadecanóico (câncer de mama (TO et al., 2020) e câncer de pele (LOWENTHAL et al., 2023)), nonadecano (câncer de mama (POPOVIĆ et al., 2023) e câncer de pele (CHOO et al., 2001)), palmitato de metila (CRC e câncer de próstata (HEENA et al., 2024)), ácido palmítico (câncer de pele (LOWENTHAL et al., 2023) e câncer de próstata (ZHU et al., 2021)), palmitato de etila (câncer de pele (LOWENTHAL et al., 2023), câncer de fígado e de pulmão (HWANG et al., 2013), câncer de mama e de cólon (HU et al., 2023)), eicosano (câncer de mama (HUANG et al., 2022), câncer de pele (CHOO et al., 2001; LOWENTHAL et al., 2023)), linoleato de metila (câncer de pele, esofágico, gástrico e cervical (YANG et al., 2018)), estearato de etila (câncer de pele (YANG et al., 2018; LOWENTHAL et al., 2023), esofágico, gástrico e cervical (YANG et al., 2018)), acetato de fitol (câncer de mama (HUANG et al., 2022)) e sitosterol (câncer de mama (HUANG et al., 2022)). Esses compostos podem ser responsáveis pela atividade citotóxica de *C. jamacaru* contra as células HCT-116, particularmente o palmitato de metila e o palmitato de etila, que demonstraram atividade contra o CCR. Entretanto, determinar qual composto específico é o principal contribuinte para as propriedades citotóxicas continua sendo um desafio e exigirá mais estudos detalhados. Os dados relatados em outros estudos são consistentes com os achados obtidos no presente trabalho, e esses resultados sugerem que *C. jamacaru* tem um potencial farmacológico significativo para pesquisas futuras.

As propriedades bioativas dos ácidos graxos e terpenos foram amplamente investigadas, sendo a atividade antitumoral uma descoberta notável. Estudos recentes demonstraram que os ácidos graxos de cadeia média, como o ácido láurico, podem

induzir a ferroptose em células tumorais, aumentando assim sua suscetibilidade à morte celular oxidativa (DAS et al., 2019; HAN et al., 2025). Foi relatado que os terpenos atuam como agentes antitumorais por meio de vários mecanismos, incluindo a inibição da proliferação celular, a indução de apoptose mitocondrial e o bloqueio do ciclo celular em fases específicas, bem como a interferência com vias de sinalização como PI3K/Akt/mTOR e MAPK (TU et al., 2025). Portanto, as frações mais ativas de *C. jamacaru*, que são ricas nessas classes de compostos, demonstram um potencial terapêutico promissor como agentes antitumorais.

4.3.3 Classes químicas anotadas por Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas com ionização por impacto de elétrons (CG–EM–IE, 70 eV) nas frações ativas de hexano e diclorometano

Com base nos 57 compostos anotados utilizando CG–EM–IE 70 eV, observa-se que a composição é predominantemente de ácidos graxos e derivados, especialmente ésteres metílicos e etílicos de cadeias longas, que representam a maior fração dos constituintes. Em seguida, destacam-se os hidrocarbonetos saturados (alcanos lineares ou ramificados) presentes em quantidades relevantes. Outra classe importante é a dos terpenoides, incluindo diterpenos, triterpenos e esteróis (fitosteróis e derivados), que, embora em menor número absoluto, possuem relevância biológica significativa. Também foram anotados álcoois (alifáticos e aromáticos) e cetonas, presentes em proporções reduzidas. Essa distribuição química indica um perfil caracterizado pela presença significativa de metabólitos de interesse biológico, principalmente relacionados a atividades farmacológicas promissoras, incluindo o potencial antitumoral

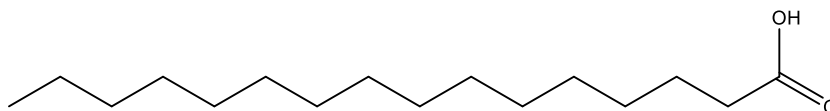
Os ácidos graxos (AG) e seus derivados representam a maior porção das substâncias encontradas nas frações de *C. jamacaru* que suprimiram o crescimento celular das células humanas HCT-116 (câncer colorretal). AGs são ácidos carboxílicos de cadeia alifática que ocorrem livres ou em lipídeos complexos. Pela extensão da cadeia carbônica, os AGs são caracterizados em AG de cadeia curta, cadeia média e cadeia longa. Apenas aqueles com menos de 6 átomos de carbono são classificados como de cadeia curta, os quais são produzidos principalmente pela microbiota intestinal e metabolizam fibras ou carboidratos. O AGs de cadeia média contêm 6 a

12 átomos de carbono, enquanto os de cadeia longa têm mais de 12 átomos de carbono. AGs também exercem papel estrutural/energético e de sinalização, servindo de precursores para mediadores lipídicos com efeitos descritos *in vitro* e *in vivo* e, em alguns casos, clínicos (SCHÖNFELD & WOJTCZAK, 2016; KOUNDUROS & POULOGIANNIS, 2020). A seguir, discutem-se individualmente os principais metabólitos anotados nas frações mais ativas, com ênfase em ácidos graxos e derivados, terpenoides e ácidos dicarboxílicos e ésteres, destacando distribuição entre FHC e FDC, evidências de bioatividade e possíveis mecanismos.

Substância 29 – ácido palmítico

Dentre os AGs anotados, destaca-se a substância **29** (Figura 16), que apresentou sinal intenso com t_R 45,95 min.

Figura 16. Estrutura do ácido palmítico **29**.



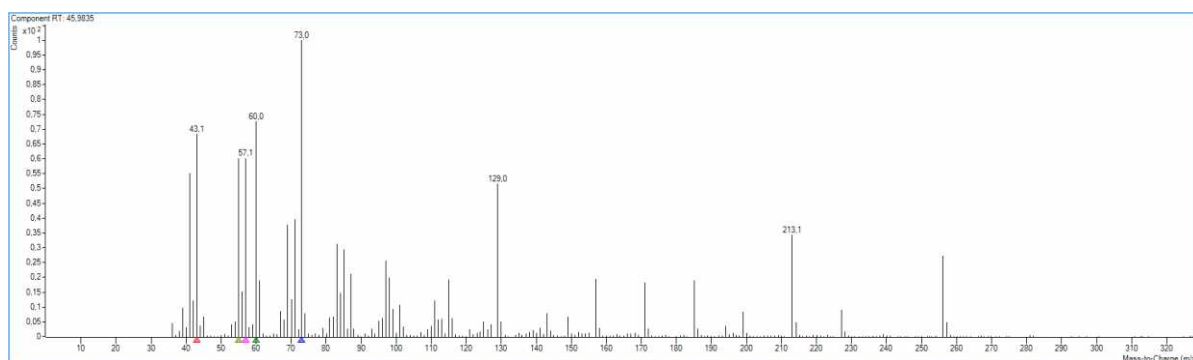
Fonte: Elaborado pelo autor.

Quando comparado o EM-IE desse sinal com aquele da biblioteca NIST 17, foi sugerido com 95% de similaridade que a substância **29** fosse o ácido palmítico, um ácido graxo saturado de cadeia longa com fórmula molecular $C_{16}H_{32}O_2$. O EM-IE (Figura 17) apresentou um sinal de m/z 256 de baixa intensidade, que foi atribuído ao íon molecular $[M]^+$. A partir dele, a proposta de fragmentação contempla quatro rotas (Figura 18). (i) Perda do radical propil ($\bullet C_3H_7$), gerando o fragmento m/z 213; (ii) clivagem interna com eliminação do radical $\bullet C_9H_{19}$, originando o fragmento m/z 129; (iii) rearranjo de McLafferty com migração de $H\gamma$ e clivagem $C\alpha-C\beta$, fornecendo o fragmento diagnóstico m/z 60, marcador clássico de ácidos carboxílicos na EM-IE; e (iv) clivagem próxima ao grupo carboxílico, com saída do radical $\bullet C_{13}H_{27}$, que leva ao fragmento de m/z 73. Essas quatro vias estão destacadas, pelas setas pretas, vermelhas, lilás e azuis respectivamente na Figura 18.

Apesar do alto ponto de ebulição (P.E.) do ácido palmítico (351–352 °C a 1 atm), em cromatografia a gás a eluição não necessariamente quer atingir a T.E.

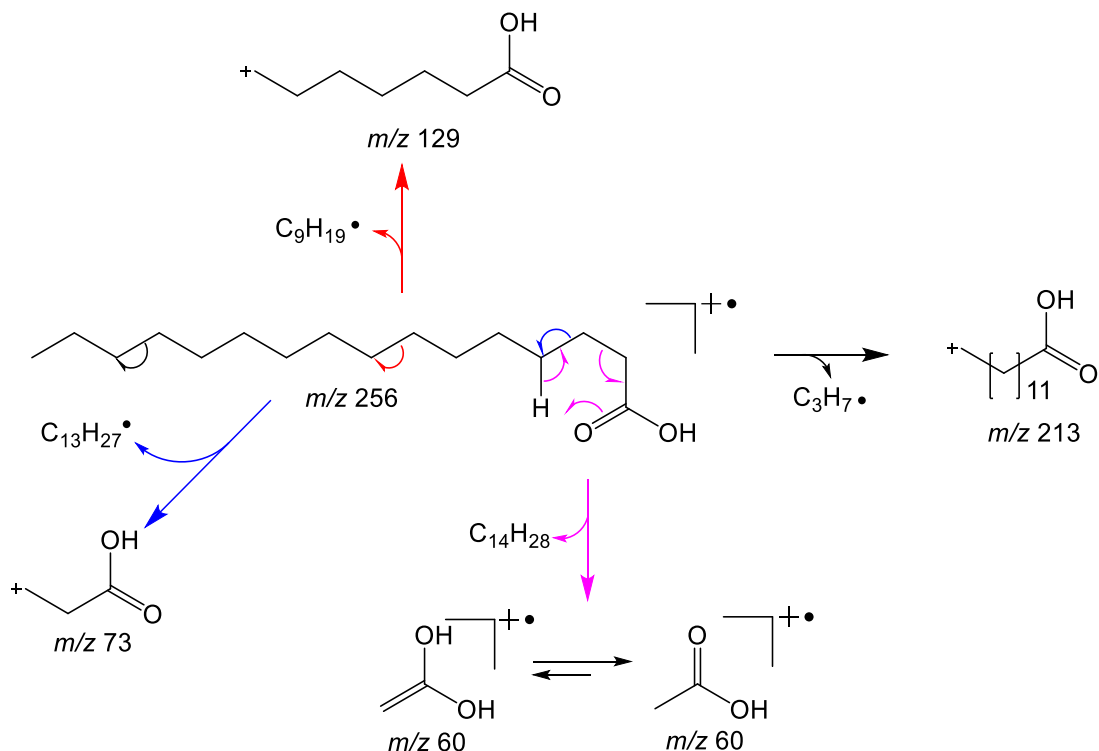
Sob programação de temperatura e fluxo de gás de arraste, os analitos podem eluir quando sua pressão de vapor se torna suficiente, em geral a temperaturas bem inferiores a T.E. (GRALL; LEONARD; SACKS, 2000). No presente método (forno: 60 °C → 246 °C a 3 °C min⁻¹, coluna HP-5ms UI 30 m x 0,25 mm x 0,25 mm), operando dentro do limite da coluna, foi possível detectar ácidos graxos C₁₄–C₁₈ por CG-EM (AGILENT TECHNOLOGIES, s.d.). Assim, a atribuição do ácido palmítico foi suportada pelo EM-IE (70 eV) com *m/z* 256 [M]^{•+} e íons diagnósticos, além do índice linear de retenção em concordância com valores de referência (NIST 17; Adams, 2007).

Figura 17. Espectro de massas da substância **29**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no Agilent MassHunter.

Figura 18. Proposta de fragmentação para substância **29**.

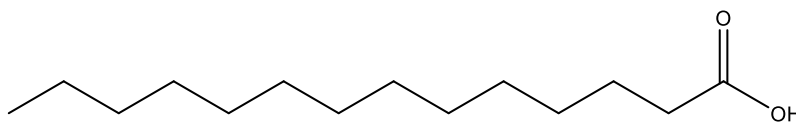


Fonte: Elaborado pelo autor.

Substância **16** – ácido mirístico

Outro AG anotado foi a substância **16**, que apresentou sinal com t_R 39,02 min. Quando comparado o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 98% de similaridade que a substância **16** fosse o ácido mirístico, que é um ácido graxo saturado de cadeia longa com fórmula molecular $C_{14}H_{28}O_2$ (Figura 19).

Figura 19. Estrutura do ácido mirístico **16**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os AGs, especialmente os ácidos palmítico e mirístico anotados no *C. jamacaru*, contribuem para a imunidade tumoral regulando os processos de lipidação de proteínas. A imunidade tumoral significa a capacidade do sistema

imunológico de detectar, atacar e eliminar células cancerígenas. Inclui tanto a ação direta de células como linfócitos T citotóxicos, quanto a regulação do microambiente tumoral para torná-lo menos favorável ao crescimento do câncer (DUNN et al., 2004; RESH et al., 2013).

A lipidação de proteínas é uma modificação pós traducional (PTM) caracterizada pela ligação covalente de lipídeos a proteínas, desempenhando um papel essencial na regulação de diversos processo celulares. Esse mecanismo influencia as interações entre proteínas e membranas celulares, modula a transdução e o transporte de sinais e participa ativamente do metabolismo e da resposta imunológica. Entre os principais tipos de lipidação de proteínas, destacam-se a S-palmitoilação e a N-miristoilação (ZHANG et al., 2021; MAIN & FULLER, 2022)

A S-palmitoilação consiste na ligação reversível de uma cadeia de ácido palmítico a resíduos de cisteína por meio de uma ligação tioéster. Nesse processo, a palmitoil-CoA atua como doadora do grupo lipídico, sendo transferida para proteínas-alvo pela ação da palmitoil aciltransferase e removida por acil-proteína tioesterases. Existem três variações desse processo:

1. S-palmitoilação: ligação do ácido palmítico a resíduos de cisteína por ligações tioéster;
2. O-palmitoilação: ligação do ácido palmítico a resíduos de serina ou treonina por ligações oxiéster;
3. N-palmitoilação: ligação do ácido palmítico a aminas primárias por ligações amida.

O nível de palmitoilação proteica depende tanto da disponibilidade de ácido palmítico quanto da atividade de enzimas específicas (ZHANG et al., 2021; YUAN et al., 2024).

A N-miristoilação é uma modificação geralmente co-traducional e irreversível, catalisada pela N-miristoiltransferase (NMT), que adiciona miristoil-CoA ao resíduo de glicina N-terminal de diversas proteínas, incluindo quinases SRC e ARF. Essa modificação pode modular vias oncogênicas e respostas imunes, como a cGAS-STING e a TLR4, influenciando processos inflamatórios e a eficácia de imunoterapias (JIA et al., 2023)

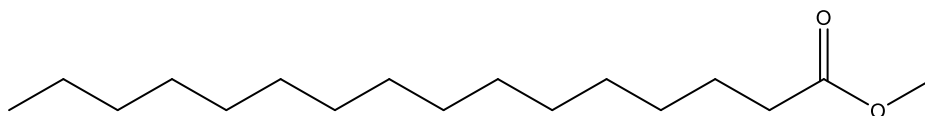
Outra classe presente nas frações de *C. jamaru* são os ésteres de ácidos graxos (EAG). Os EAGs representam uma classe de compostos de grande relevância

científica e tecnológica, resultantes da reação entre ácidos graxos e álcoois. Essas moléculas, que podem assumir forma de monoésteres, diésteres ou triacilgliceróis, têm estrutura marcada por uma cadeia hidrocarbônica apolar ligada a um grupo funcional éster, conferindo-lhes propriedades físico-químicas distintas, como viscosidade, densidade e ponto de cristalização (ESIPOVICH et al., 2024).

Substância 28 – palmitato de metila

A substância **28** apresentou sinal intenso com t_R 44,83 min. Quando comparado o EM–IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 98% de similaridade que a substância 28 fosse o palmitato de metila (Figura 20), que é um éster formado pela reação do ácido palmítico com o metanol com fórmula molecular $C_{17}H_{34}O_2$. A proximidade de t_R entre o ácido C16 e seus ésteres é prevista em CG programada em coluna apolar, como indicam os índices de retenção NIST (LINSTROM; MALLARD, 2025)

Figura 20. Estrutura do palmitato de metila **28**.

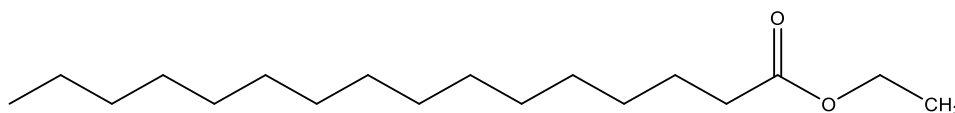


Fonte: Elaborado pelo autor.

Substância 30 – palmitato de etila

Outro derivado de ácido graxo anotado foi a substância **30**, que apresentou sinal intenso com t_R 47,13 min. Quando comparado o EM–IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 98% de similaridade que a substância 30 fosse o palmitato de etila, que é um éster formado pela reação do ácido palmítico com etanol com fórmula molecular $C_{18}H_{36}O_2$ (Figura 21).

Figura 21. Estrutura do palmitato de etila **30**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Diversos estudos têm investigado o potencial citotóxico e indutor de apoptose de ésteres graxos, incluindo as substâncias anotadas no *C. jamacaru*, o palmitato de metila **28** e o palmitato de etila **30**, bem como seus possíveis mecanismos de ação. Em um estudo com extrato de *Alpinia pahangensis*, a fração de hexano, que continha aproximadamente 13,7% de palmitato de metila, junto com oleato de metila, demonstrou forte efeito citotóxico contra linhagens celulares de câncer, como A549 e Ca Ski, além de células normais, apresentando valores de IC₅₀ inferiores a 20 µg/mL. Para efeito de comparação com o padrão, a doxorrubicina no mesmo ensaio apresentou IC₅₀ muito menores. Os autores sugerem que esses compostos, isoladamente ou em combinação, podem contribuir para o efeito tóxico observado (PANG et al., 2013).

Há também estudos que detectaram palmitato de etila **30** em frações ou extratos com atividade citotóxica e anticâncer *in vitro*, sugerindo que este éster pode contribuir para efeitos antiproliferativos quando presente em misturas complexas (HWANG et al., 2013). Trabalhos com ésteres etílicos de ácidos graxos — incluindo o palmitato de etila — indicam que essas moléculas podem induzir apoptose e alterar o ciclo celular em culturas celulares, como demonstrado, por exemplo, em células HepG2 (AYDIN et al., 2005).

No estudo “*Induction of apoptosis by fatty acid ethyl esters in HepG2 cells*”, AYDIN e colaboradores (2005) mostraram que ésteres etílicos de ácidos graxos (FAEEs, do inglês *fatty acid ethyl esters*), como o palmitato de etila e estearato de etila, induzem apoptose e modificam o ciclo celular em células da linhagem hepática HepG2, com comprovação por microscopia eletrônica e citometria de fluxo. Trata-se de um dos trabalhos diretos que relacionam ésteres etílicos de ácidos graxos à morte celular programada *in vitro*.

Além dos estudos com compostos isolados, revisões e pesquisas envolvendo misturas lipídicas têm mostrado que combinações de ácidos graxos e seus ésteres — oriundas de extratos lipofílicos de algas, ovos ou plantas — reduzem a viabilidade celular e ativam vias apoptóticas em diversas linhagens tumorais, como MCF-7, MDA-MB-231 e A549. Esses efeitos são frequentemente mediados por estresse mitocondrial, aumento de espécies reativas de oxigênio e ativação de caspases (PACHECO et al., 2018).

Revisões sobre o ácido palmítico e seus derivados descrevem que o ácido palmítico pode induzir estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose em diferentes tipos celulares. Seus derivados (incluindo palmitato de etila e palmitato de metila) podem compartilhar ou modular esses efeitos, dependendo da estrutura química e do contexto experimental. Esse comportamento fornece um mecanismo plausível para a presença frequente desses compostos em frações com efeito citotóxico (KUANG et al., 2023).

O palmitato de metila, em particular, tem sido estudado também como modulador ou adjuvante em terapias anticâncer. Pesquisas recentes indicam que ele pode reduzir a toxicidade sistêmica e/ou potencializar os efeitos de fármacos como o sorafenib, embora ainda não haja comprovação de que possua, isoladamente, ação anticâncer potente e seletiva (BREETA, GRACE E WILSON, 2021).

Por fim, diversos trabalhos documentam mecanismos celulares recorrentes relacionados à ação de ácidos graxos saturados e seus ésteres: acúmulo lipídico com lipotoxicidade, aumento de ROS, perda do potencial de membrana mitocondrial, ativação de caspases e fragmentação de DNA. Esses eventos convergem para a indução de apoptose e têm sido observados tanto para o ácido palmítico quanto para seus derivados (ALNAHDI et al., 2019).

Terpenoides (diterpenos e triterpenos)

Além dos AGs e seus derivados, outra classe de compostos presentes nas frações de *C. jamacaru* foram os terpenoides. Os terpenóides constituem a maior e mais diversa classe de compostos naturais encontrados em plantas, fungos, bactérias e alguns animais, com mais de 80 mil estruturas conhecidas (LI & TAO, 2024). Seus esqueletos moleculares consistem em isopreno (C_5H_8) como unidade estrutural básica, essa unidade consiste em um grupo metil e duas ligações duplas, que desempenham um papel crucial na reatividade e estabilidade dos terpenóides (SIDDIQUI et al., 2024). De acordo com o número de unidades C_5 , os terpenóides podem ser classificados em monoterpenos (C_{10}), sesquiterpenos (C_{15}), diterpenos (C_{20}), sesterterpenos (C_{25}), triterpenos (C_{30}), tetraterpenos (C_{40}) e politerpenos (KHANAM et al., 2025).

Esses compostos apresentam propriedades farmacológicas relevantes que os tornam promissores candidatos ao desenvolvimento de novos fármacos, dentre suas atividades mais estudadas estão a ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral, antioxidante e, notavelmente, a atividade antitumoral (THOPPIL & BISHAYEE, 2011; CÂMARA et al., 2024). Na química medicinal, o interesse por terpenoides tem crescido consideravelmente devido a sua complexidade estrutural, diversidade funcional e capacidade de interagir com múltiplos alvos moleculares. A possibilidade de modificações estruturais semissintéticas também amplia seu potencial terapêutico (LI & TAO, 2024).

Dentre os terpenoides, destaca-se os diterpenos e os triterpenos. Os diterpenos são uma classe de terpenoides constituídos por 20 átomos de carbono, formados a partir da condensação de quatro unidades de isopreno. Sua biossíntese ocorre via intermediário geranylgeranyl difosfato (GGPP), catalisada por enzimas da família das diterpene sintases (ZI, MAFU & PETERS, 2014). Essa classe de compostos possui uma enorme diversidade estrutural, com núcleos lineares, cíclicos e policíclicos, frequentemente oxigenados ou funcionalizados com grupos hidroxila, epóxidos e carbonila, características que conferem uma ampla variedade de propriedades biológicas e farmacológicas (ISLAM et al., 2022).

Os diterpenos têm se destacado por sua atividade antitumoral, demonstrando múltiplos mecanismos de ação sobre células neoplásicas, tais como: indução de apoptose, inibição da angiogênese, supressão da proliferação celular e modulação de vias de sinalização celular oncogênicas (ISLAM et al., 2022; WANG et al., 2023).

Os triterpenos são metabólitos com 30 átomos de carbono, derivados da ciclização do esqualeno, um intermediário comum da via do mevalonato. Diversos triterpenos têm demonstrado notável atividade antitumoral, com mecanismos multifacetados que incluem: Ativação por vias apoptóticas; Inibição da proliferação, invasão e metástase; Supressão da inflamação tumoral e Modulação do microambiente tumoral (CHUDZIK et al., 2015; KHWAZA et al., 2020; MIOC et al., 2022).

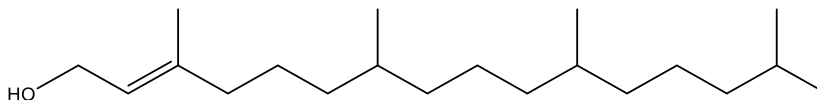
A versatilidade estrutural e funcional tanto dos diterpenos quanto dos triterpenos os torna excelentes candidatos para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais. Diversos compostos dessas classes têm demonstrado eficácia significativa em modelos *in vitro* e *in vivo*, com atividade seletiva contra células

tumorais, o que representa uma vantagem considerável frente à toxicidade dos quimioterápicos convencionais. Enquanto os diterpenos destacam-se por sua capacidade de modular vias de sinalização, induzir apoptose e inibir angiogênese e proliferação celular, os triterpenos atuam de forma multifacetada sobre múltiplos alvos moleculares relacionados à oncogênese, incluindo vias inflamatórias e o microambiente tumoral. Além disso, muitos triterpenos estão presentes em alimentos e fitoterápicos, apresentam baixa toxicidade e oferecem grande potencial para modificações semissintéticas.

Substância 42 – Fitol

A substância **42** apresentou sinal intenso com t_R 55,32 min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 90% de similaridade que a substância **42** fosse o fitol, um álcool diterpenoide com fórmula molecular $C_{20}H_{40}O$ (Figura 22).

Figura 22. Estrutura da substância **42**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Estudos mostram atividade citotóxica e efeitos antitumorais do fitol, principalmente em ensaios *in vitro* e alguns modelos *in vivo* relatados em revisões (ISLAM et al., 2018). Em linhagens pulmonares (A549) foi observado indução de apoptose e efeito anti-angiogênico (SAKTHIVEL et al., 2018).

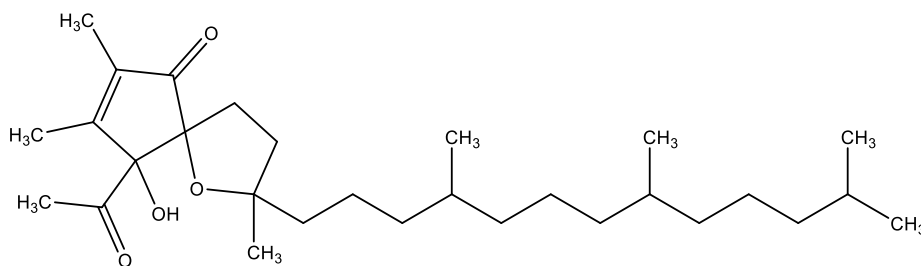
O fitol apresentou atividade antiproliferativa em A549 (câncer de pulmão) de forma dose-dependente, com $IC_{50} \approx 70,8 \mu M$ em 24 h e $60,7 \mu M$ em 48 h. Nesse estudo o composto induziu apoptose, evidenciada por alterações morfológicas, despolarização da membrana mitocondrial, acúmulo de células na fase sub-G0, regulação negativa de Bcl-2, regulação positiva de Bax e ativação de caspase-9 e caspase-3. Além disso, demonstrou atividade anti-angiogênica usando o ensaio Córion alantoico de embriões de galinha (SAKTHIVEL et al., 2018)

Em outro estudo que avaliou a atividade anticancerígena do fitol, Alencar. (2023) avaliaram o efeito antitumoral de fitol em células de Sarcoma 180 (S-180) e leucemia humana HL-60 e observou-se que o fitol reduziu significativamente a viabilidade e a taxa de divisão celular nas duas linhagens, com IC₅₀ de ~18,98 µM para S-180 e IC₅₀ de ~1,17 µM para HL-60. Além disso, o tratamento com fitol induziu apoptose em ambas as linhagens celulares tumorais e necrose foi observada especificamente na concentração de 14,16 µM. Este estudo permitiu a conclusão de que o fitol demonstrou forte potencial anticâncer, atuando não apenas na redução de viabilidade como também provocando instabilidades genômicas, morte programada (apoptose) e morte não programada (necrose) (ALENCAR et al., 2023).

Substância **50** – α -Tocospiro A

A substância **50** apresentou sinal intenso com t_R 77,52 min. Quando comparado o EM-IE desse composto com o da biblioteca NIST 17, foi possível observar similaridade de 88% com o EM do α -tocospiro A, cuja fórmula molecular é C₂₉H₅₀O₄ (Figura 23).

Figura 23. Estrutura da substância **50**.

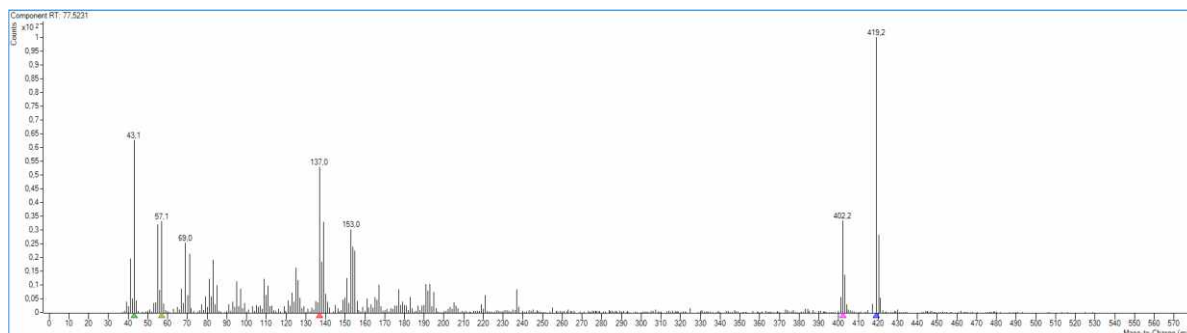


Fonte: Elaborado pelo autor.

O EM-IE (Figura 24) apresentou um sinal de m/z 462 [$M^{\bullet+}$], que foi atribuído ao íon molecular. A partir do íon molecular foi proposta a eliminação de metano (CH₄) a partir do terminal isopropilênico, mediada por transferência intramolecular de H, gerando o íon m/z 446 (Figura 25). A partir desse intermediário, a clivagem alílica da cauda poli-isoprenoide origina o cátion isoprenílico m/z 69 (C₅H₉⁺), acompanhado do radical C₂₃H₃₇O₄[•]. Em paralelo, a partir do íon molecular (m/z 462) foi possível observar a perda radicalar de propil (C₃H₇[•]), que deu origem ao fragmento de m/z 419.

Além disso, α -clivagens nos carbonos terciários da cadeia levam aos cátions alquila m/z 57 ($C_4H_9^+$) e m/z 43 ($C_3H_7^+$), com as eliminações dos radicais $C_{25}H_{41}O_4^\bullet$ e $C_{26}H_{43}O_4^\bullet$, respectivamente (Figura 25).

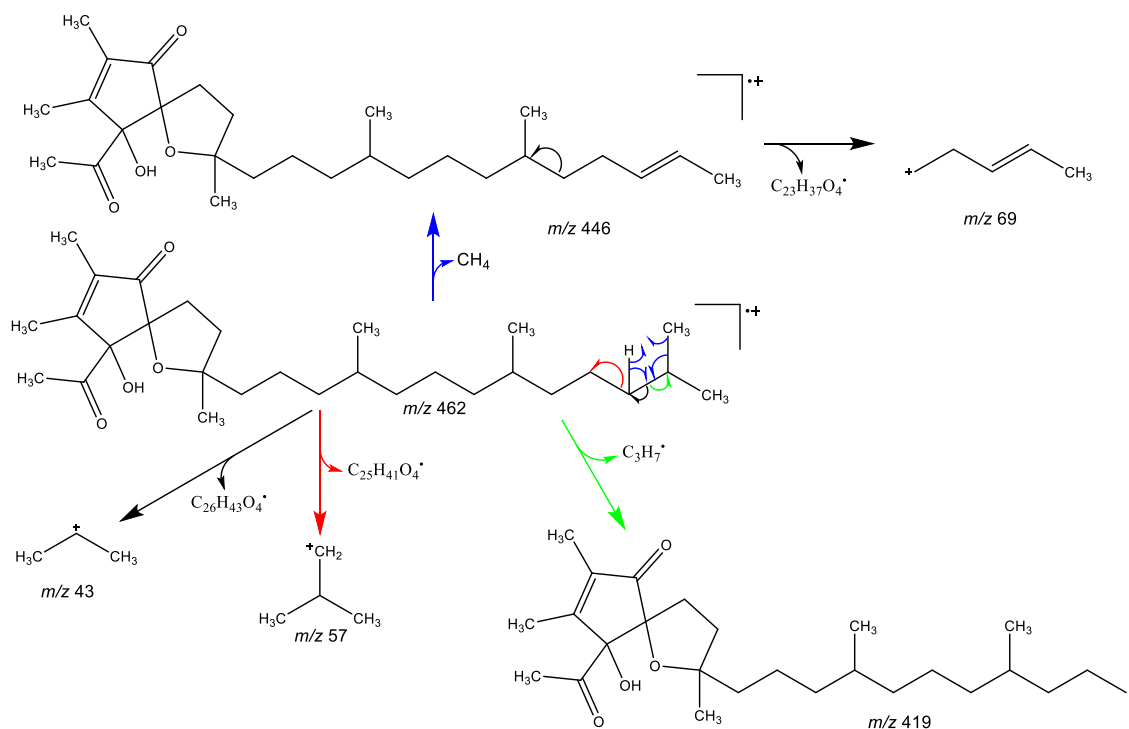
Figura 24. Espectro de Massas da substância **50**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no Agilent MassHunter.

O α -tocospiro A apresentou evidências relevantes de atividade citotóxica em estudos *in vitro* conduzidos com o composto isolado. O composto foi avaliado contra diferentes linhagens tumorais humanas, sendo elas A549 (câncer de pulmão), SK-OV-2 (carcinoma de ovário), SK-MEL-2 (melanoma) e MKN-1 (adenocarcinoma gástrico). A atividade antiproliferativa foi medida por meio de ensaios de viabilidade celular. Os resultados demonstraram que o α -tocospiro A apresentou $IC_{50} = 2,10 \mu M$ em A549 e IC_{50} entre 9,08 e 13,23 μM para SK-OV-3, SK-MEL-2 e MKN-1, indicando citotoxicidade significativa e potencial aplicação antitumoral, especialmente frente linhagens de origem epitelial e pigmentária (PARK et al., 2022).

Figura 25. Proposta de fragmentação para substância **50**.

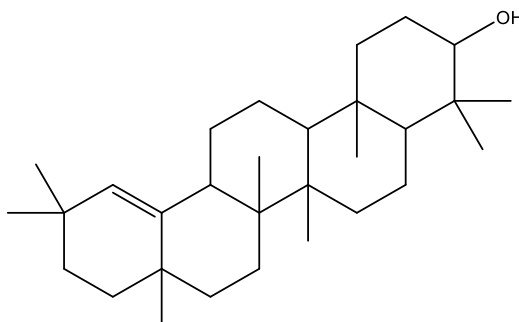


Fonte: Elaborado pelo autor.

Substância **54** – Germanicol

A substância **54** apresentou sinal intenso com t_R 84,56 min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 86% de similaridade que a substância **54** fosse o germanicol, fórmula molecular $C_{30}H_{50}O$ (Figura 26).

Figura 26. estrutura da substância **54**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Estudos mostraram que o germanicol apresenta efeito antiproliferativo seletivo contra linhas de câncer colorretal humanas (HCT-116 e HT-29), com menor toxicidade em células normais comparadas às tumorais. O efeito foi mediado por indução de apoptose (aumento de células annexin-V positivas) e por supressão da migração celular. Este estudo demonstrou que o germanicol possui atividade antitumoral relevante, com capacidade de atacar células cancerígenas (HCT-116 e HT-29) e preservar células não tumorais, além de promover e reduzir migração, mecanismos essenciais para impedir progressão e invasão tumoral (HU et al., 2016).

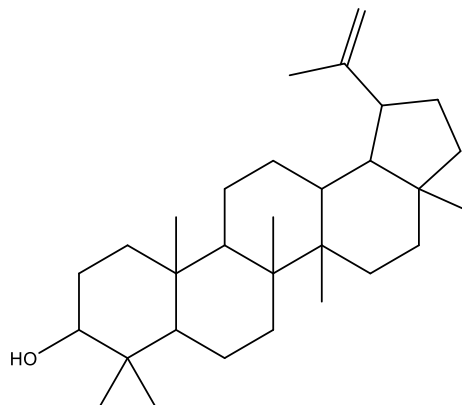
Em outro estudo, o germanicol mostrou atividade significativa contra a linha celular de câncer colorretal HCT-116, com uma concentração inibitória de 50% (IC₅₀) em torno de 29,6 µg/mL, indicando sua capacidade de reduzir a viabilidade dessas células de forma eficaz. Além disso, o germanicol também apresentou efeito antitumoral relevante contra a linha A549 (carcinoma de pulmão), com IC₅₀ próximo a 35,6 µg/mL. Esses valores sugerem que o germanicol possui uma atividade significativa contra essas células tumorais (RAGASA et al., 2014).

Em síntese, os estudos evidenciam que o germanicol possui um perfil promissor como agente antitumoral, atuando de forma seletiva contra células de câncer colorretal e pulmonar. Sua capacidade de induzir apoptose, inibir a migração celular e reduzir a viabilidade das células tumorais reforça seu potencial terapêutico, justificando investigações futuras para aprofundar o conhecimento sobre seus mecanismos e aplicação clínica.

Substância 57 – Lupeol

A substância **57** apresentou sinal intenso com t_R 91,27 min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 92% de similaridade que a substância **57** fosse o lupeol, fórmula molecular C₃₀H₅₀O (Figura 27)

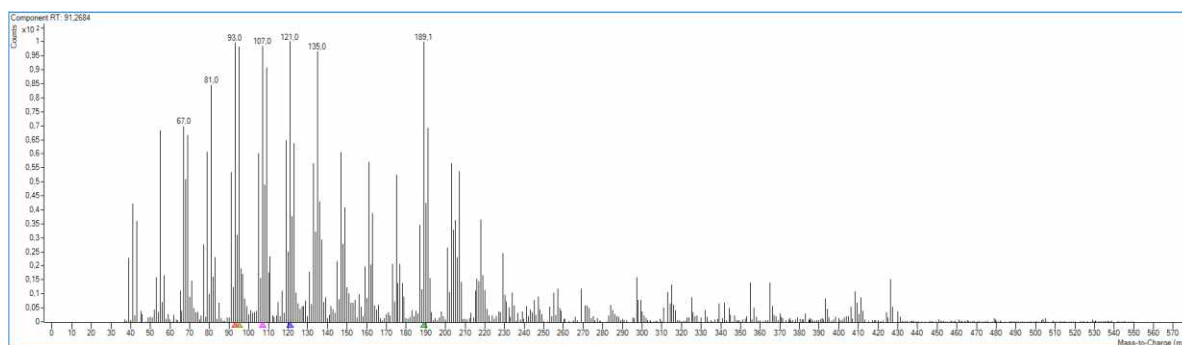
Figura 27. Estrutura da substância **57**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

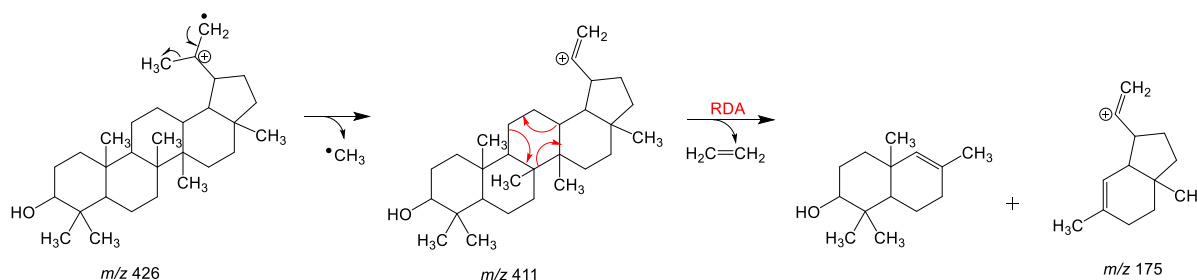
O EM-IE (Figura 28) apresentou um sinal de m/z 426 [$M^{\bullet+}$], referente ao íon molecular, que sofre inicialmente a perda de um radical metila ($\bullet CH_3$), originando o fragmento de m/z 411 (Figura 29). A partir desse íon, observa-se uma perda de um radical metila ($\bullet CH_3$), originando o fragmento m/z 411. A partir desse íon, ocorre uma clivagem do tipo retro-Diels-Alder (RDA), no anel C do triterpeno, levando a eliminação de uma molécula neutra de eteno (C_2H_4) e formação do íon fragmento de m/z 175 (Figura 29).

Figura 28. Espectro de Massas da substância **57**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no Agilent MassHunter.

Figura 29. Proposta de fragmentação para a substância **57**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

O lupeol é um triterpeno pentacíclico amplamente distribuído em diversas espécies vegetais, reconhecido por sua ampla gama de atividades biológicas, especialmente seu potencial antitumoral. Estudos experimentais têm demonstrado que o lupeol exerce efeitos antiproliferativos e citotóxicos contra várias linhagens celulares tumorais, incluindo aquelas derivadas de câncer de próstata, pele, pulmão, mama, cólon, fígado e rim. Sua ação antitumoral está associada a múltiplos mecanismos moleculares que atuam de forma integrada para inibir o crescimento e a sobrevivência das células cancerígenas (SALEEM, 2009).

Um dos principais mecanismos atribuídos ao lupeol é a indução de apoptose (morte celular programada), envolvendo ativação da via intrínseca mitocondrial, aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial, liberação de citocromo c e ativação subsequente de caspases. Além disso, o lupeol pode interromper o ciclo celular, frequentemente causando bloqueio em fases específicas, o que contribui para a inibição da proliferação tumoral. A modulação de vias de sinalização-chave (relacionadas à sobrevivência, inflamação e angiogênese) também é central para seu efeito antitumoral (SALEEM, 2009).

No adenocarcinoma pancreático (AsPC-1), o lupeol promoveu inibição do crescimento celular de maneira dependente da dose e induziu apoptose, associando-se à modulação das vias Ras, PI3K/Akt, MAPKs e NF- κ B, cruciais para a sobrevivência e a proliferação celular (SALEEM et al., 2005).

Em modelos de melanoma murino (B16 2F2), a administração sistêmica ou local de lupeol reduziu a expressão dos marcadores de proliferação Ki-67 e PCNA, indicando bloqueio do ciclo celular (NITTA et al., 2013). Esse efeito sugere que o lupeol pode atuar como um agente antiproliferativo eficaz contra melanomas em estágios iniciais e avançados.

No melanoma humano (linhas A375 e RPMI-7951), o lupeol exibiu citotoxicidade seletiva dentro da faixa de concentrações entre 10 e 50 μM . Além de induzir apoptose, o composto inibiu a migração celular, um fator chave na progressão e metástase tumoral, e apresentou efeito antiangiogênico, que pode impedir o crescimento vascular necessário para a nutrição do tumor. Os valores de IC_{50} foram de 45,5 μM para RPMI-7951 e 66,6 μM para A375, evidenciando uma atividade relevante nestas linhagens (BOCIORT et al., 2021).

Em estudos *in vivo* com modelos de melanoma metastático humano em camundongos, o lupeol foi capaz de reduzir a tumorigênese por meio da indução de apoptose, demonstrada pela alteração na razão pró-apoptótica Bax e anti-apoptótica Bcl-2, bem como pela clivagem da proteína PARP, marcador clássico da morte celular programada (SALEEM et al., 2008). Esses resultados apontam para a capacidade do lupeol de atuar também em sistemas biológicos complexos, reforçando seu potencial terapêutico

No carcinoma hepatocelular (SMMC-7721 e HepG2), o lupeol reduziu a viabilidade, desencadeou apoptose e alterou a progressão do ciclo, com evidências de ativação de caspase-3 e clivagem de PARP; em modelo animal, conteve o crescimento tumoral e aumentou a resposta ao TRAIL, indicando potencial de quimiossensibilização (HE et al., 2011)

No carcinoma colorretal, o lupeol suprimiu a via Wnt/ β -catenina em células com sinalização constitutiva, reduzindo β -catenina nuclear e alvos transcripcionais (TARAPORE et al., 2013).

Por fim, no carcinoma de células renais (SK-RC-45), o lupeol apresentou $\text{LC}_{50} \approx 40 \mu\text{M}$ (48 h). As evidências apontam desbalanceamento da dinâmica mitocondrial em direção à fissão excessiva, o que culmina em apoptose; como resposta adaptativa, a célula aciona mecanismos autofágicos (SINHA et al., 2019).

Além de seu impacto direto nas células tumorais, o lupeol também reduz a capacidade migratória e invasiva das células cancerígenas, um aspecto crucial para a prevenção de metástase, por meio da supressão de metaloproteinases da matriz (MMPs). Seu perfil de baixa toxicidade em células normais destaca-o como um candidato promissor para o desenvolvimento de terapias anticâncer mais seguras. Dessa forma, o lupeol destaca-se como um composto bioativo multifuncional e

promissor para a oncologia experimental, com potencial para contribuir no desenvolvimento de novos tratamentos antitumorais.

Esteróis (Fitosteróis e derivados)

Esteróis são um subgrupo dos esteroides, compostos lipofílicos derivados do ciclopentanoperidrofenantreno, uma estrutura tetracíclica que constitui o núcleo esteroidal. Os esteróis apresentam tipicamente uma hidroxila em C-3 e uma cadeia alifática em C-17, características que conferem propriedades específicas de interação com membranas celulares, influenciando sua fluidez e estabilidade (NES, 2011). Os esteróis são amplamente distribuídos na natureza e podem ser classificados segundo sua origem como Zoosteróis (encontrados em animais), fitosteróis (encontrados em plantas) e micosteróis (produzidos por fungos e levedura (ZIO et al., 2024).

Os fitosteróis são esteróis de origem vegetal com estruturas químicas muito semelhantes às do colesterol, principal esteroide de origem animal. Ambos compartilham o mesmo núcleo tetracíclico esteroidal, mas os fitosteróis se diferenciam principalmente pela presença de duplas ligações adicionais e ramificações metil ou etil na cadeia lateral, geralmente na posição C-24. Essas variações estruturais afetam diretamente suas propriedades físico-químicas, como a solubilidade em lipídios, a fluidez da membrana e a afinidade por receptores celulares, influenciando também suas atividades bioquímicas e farmacológicas, incluindo efeitos antitumorais já observados *in vivo* e *in vitro* (WANG et al., 2023; SHEN et al., 2024).

Estudos pré-clínicos e alguns ensaios clínicos têm demonstrado que os fitosteróis exercem efeitos antitumorais relevantes por meio de uma variedade de mecanismos moleculares e celulares interconectados. Esses compostos atuam tanto na inibição da proliferação celular quanto na indução de morte celular programada, além de modularem vias inflamatórias, oxidativas e angiogênicas envolvidas na progressão tumoral (SALEHI et al., 2021; SHEN et al., 2024).

Um dos principais mecanismos é a indução por apoptose, que é um processo natural do corpo para eliminar células danificadas ou anormais. Os fitosteróis ajudam a ativar esse processo ao alterar o equilíbrio entre proteínas que controlam a sobrevivência celular, como as da família Bcl-2. Isso leva à liberação de moléculas específicas (como o citocromo c) pelas mitocôndrias, que ativam enzimas chamadas

caspases, responsáveis por desencadear a morte celular. Além disso, os fitosteróis também podem ativar outra via de apoptose, que envolve receptores de morte celular na superfície das células (AWAD et al., 2007; VUNDRU et al., 2013; DITTY & EZHILARASAN, 2021).

Outro efeito importante é a interrupção da proliferação celular. Células cancerosas se dividem rapidamente, e os fitosteróis podem desacelerar esse processo ao bloquear o ciclo celular em fases específicas. Isso acontece porque eles reduzem a produção de proteínas que promovem a divisão celular, como ciclinas e CDKs, e aumentam a produção de proteínas inibidoras, como p21 e p27 (VUNDRU et al., 2013).

No caso da angiogênese, que é a formação de novos vasos sanguíneos para alimentar o tumor, os fitosteróis também mostram um efeito inibidor: reduzem marcadores pró-angiogênicos (p. ex., VEGF) e a atividade de MMP-2/MMP-9, dificultando o fornecimento de oxigênio e nutrientes ao tumor (KANGSAMAKSIN et al., 2017; WASZCZYKOWSKA et al., 2020).

Os fitosteróis também ajudam a reduzir o estresse oxidativo, um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do organismo de neutralizá-los. Eles fazem isso ao diminuir a geração de espécies reativas de oxigênio e aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, como SOD, catalase e glutathione peroxidase. Além disso, têm efeito anti-inflamatório, pois inibem moléculas pró-inflamatórias, como COX-2 e iNOS, e suprimem a ativação da via de sinalização NF- κ B, que está relacionada a inflamação e ao crescimento tumoral (SHEN et al., 2024; WANG et al., 2023).

Outro ponto relevante é a capacidade dos fitosteróis de modular vias de sinalização celular importantes para a sobrevivência e crescimento das células cancerosas. Eles atuam em rotas que estão envolvidas na proliferação, resistência à morte celular e capacidade de invasão tumoral. Ao interferir nessas vias, os fitosteróis podem reduzir a progressão do câncer e até melhorar a resposta a tratamentos convencionais (SALEHI et al., 2021).

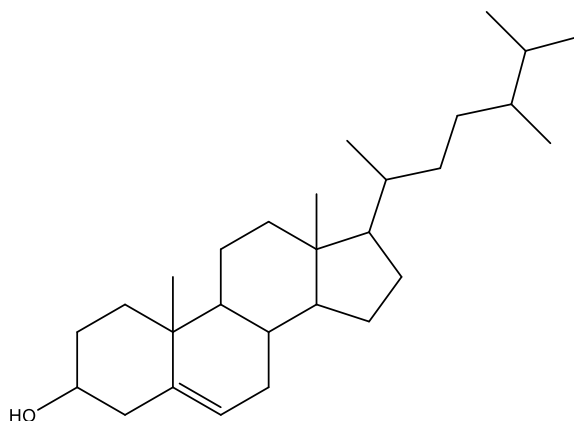
Por fim, estudos indicam que os fitosteróis podem atuar de forma sinérgica com os quimioterápicos, ou seja, potencializar os efeitos de medicamentos como paclitaxel, cisplatina e doxorubicina. Isso pode levar a uma maior eficácia do tratamento e, ao mesmo tempo, a uma redução dos efeitos colaterais (BAE et al., 2021; BAO et al.,

2022). Em resumo, os fitosteróis são compostos com múltiplas ações no combate ao câncer. Sua capacidade de agir em diferentes etapas do desenvolvimento tumoral os torna promissores como agentes terapêuticos ou complementares no tratamento oncológico

Substância 47 – Campesterol

A substância **47** apresentou sinal intenso com t_R 68,56 min. Quando o EM-IE desse composto foi comparado com o com EM-IE obtido da biblioteca NIST 17, foi sugerido com 95% de similaridade, que se trata do campesterol, que tem fórmula molecular $C_{28}H_{48}O$ (Figura 30).

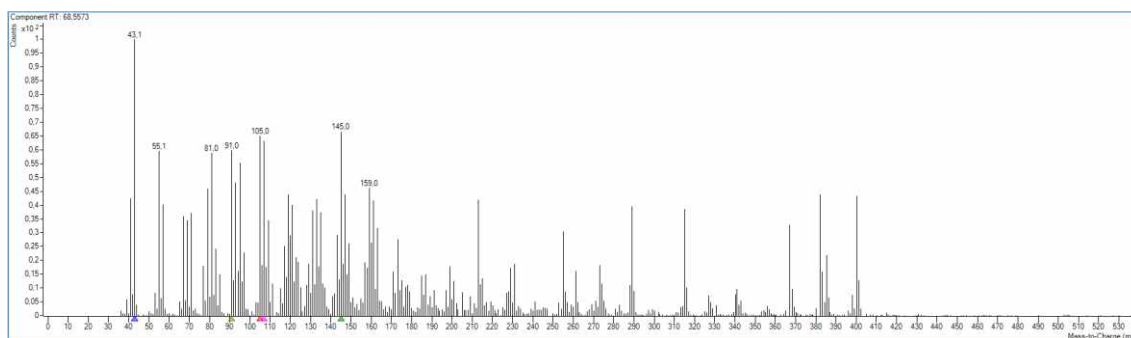
Figura 30. Estrutura do campesterol **47**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

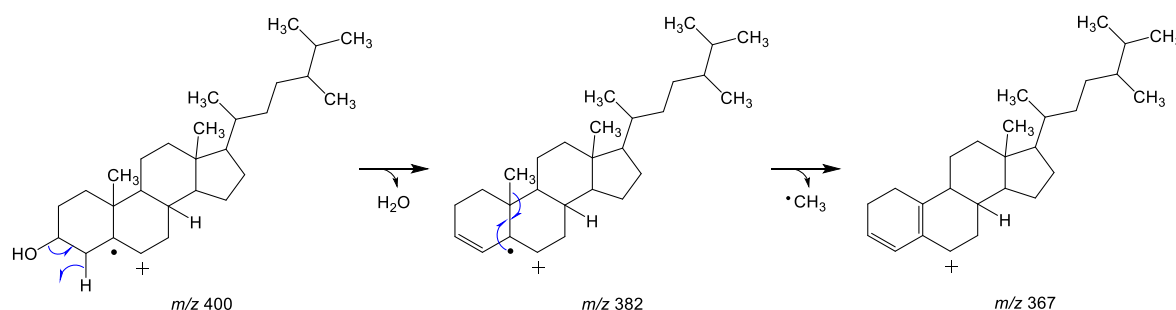
O EM-IE de **47** apresentou um sinal de m/z 400 [M^{+}], que foi atribuído ao íon molecular (Figura 31). A partir dele, foram propostos dois mecanismos de fragmentação para justificar os íons fragmentos de m/z 382 e 367 (Figura 32), que são uma desidratação, seguida de uma eliminação por via radicalar de uma metila, respectivamente (Figura 32).

Figura 31. Espectro de Massas da substância **47**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no Agilent MassHunter.

Figura 32. Proposta de fragmentação para substância **47**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Diversos estudos têm investigado o potencial antitumoral do campesterol, um fitosterol estruturalmente semelhante ao colesterol, mas com diferenças na cadeia lateral que conferem propriedades biológicas distintas. Evidências recentes mostram que essa molécula atua sobre múltiplos tipos de câncer, interferindo em vias celulares essenciais para a sobrevivência e a disseminação tumoral (AWAD & FINK, 2000; SHEN et al., 2024).

No câncer de ovário humano, pesquisas utilizando modelos de cultivo bidimensionais e tridimensionais demonstraram que o tratamento com campesterol induz morte celular programada, acompanhada de aumento significativo na produção de espécies reativas de oxigênio e sobrecarga de cálcio intracelular. Essas alterações levaram à disfunção tanto das mitocôndrias quanto do retículo endoplasmático, suprimindo a proliferação, bloqueando o ciclo celular e reduzindo a capacidade de migração e agregação celular. Além disso, o composto potencializou a eficácia de fármacos quimioterápicos, sugerindo um mecanismo de ação baseado no estresse oxidativo e na desestabilização do equilíbrio iônico e funcional das organelas (BAE et al., 2021).

Em estudos sobre câncer de próstata, o campesterol foi testado tanto *in vitro*, em células da linhagem PC-3, quanto *in vivo*, em camundongos SCID com xenotransplantes tumorais. Observou-se uma inibição moderada do crescimento celular *in vitro*, mas efeitos mais expressivos no modelo animal, onde dietas suplementadas com fitosteróis, incluindo campesterol, reduziram o volume tumoral em aproximadamente 40–43% e diminuíram a incidência de metástases para linfonodos e pulmões. Os dados indicam que, além de atuar diretamente sobre a proliferação celular, o campesterol interfere na adesão, migração e invasão tumoral, modulando processos críticos para a progressão metastática (AWAD et al., 2001).

O potencial do campesterol também se estende à inibição da angiogênese, processo essencial para o crescimento e disseminação de tumores sólidos. Estudos com células endoteliais humanas e no modelo de membrana corioalantóide de embrião de galinha mostraram que o composto inibe de forma significativa a formação de novos vasos sanguíneos induzida pelo fator de crescimento de fibroblastos básico (bFGF). Ao bloquear a sinalização pró-angiogênica, o campesterol limita o suprimento de oxigênio e nutrientes aos tumores, comprometendo sua expansão e capacidade metastática (CHOI et al., 2007).

Além disso, investigações recentes revelaram que o campesterol apresenta afinidade pelo receptor de estrogênio alfa, desempenhando papel relevante no câncer de mama hormônio-positivo. Estudos *in silico* indicaram que o fitosterol pode se ligar ao receptor e induzir alterações conformacionais que reduzem sua atividade transcricional. Ensaio *in vitro* confirmaram a seletividade do efeito para células ER+, e experimentos com organoides derivados de pacientes mostraram inibição do crescimento tumoral. O mecanismo de ação proposto envolve o bloqueio da sinalização dependente de estrogênio, interferindo diretamente na expressão de genes relacionados à proliferação celular (MAJUMDER et al., 2024).

Por fim, em câncer de mama triplo-negativo, células da linhagem MDA-MB-231 tratadas com campesterol apresentaram leve redução no crescimento celular, associada à modulação da via biossintética do mevalonato e da sinalização MAPK. Embora o efeito tenha sido mais modesto do que o observado para outros fitosteróis, como o β -sitosterol, os resultados indicam que o campesterol também pode impactar vias regulatórias do metabolismo de lipídios e da transdução de sinais, influenciando,

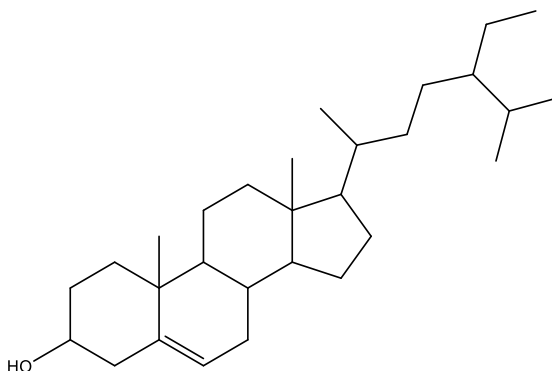
ainda que em menor grau, o comportamento proliferativo dessas células (AWAD et al., 2003).

Em conjunto, esses estudos demonstram que o campesterol exerce múltiplas ações antitumorais, que vão desde a indução de estresse oxidativo e apoptose até a inibição de angiogênese, modulação de receptores hormonais e interferência em vias de sinalização críticas para o crescimento e a disseminação de células cancerígenas. Sua atuação diversificada e capacidade de potencializar terapias já estabelecidas torna-no um candidato promissor para futuras investigações no desenvolvimento de estratégias anticâncer baseadas em compostos naturais

Substância 52 – γ -sitosterol

A substância **52** apresentou sinal intenso com t_R 82,33min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 98% de similaridade que a substância **52** fosse o γ -sitosterol, fórmula molecular $C_{29}H_{50}O$ (Figura 33).

Figura 33. Estrutura do γ -sitosterol **52**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

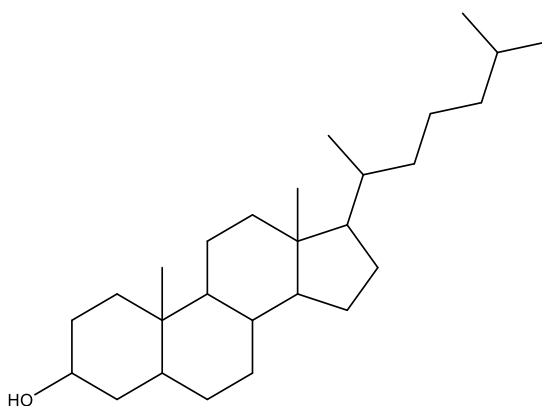
O estudo avaliou o efeito do γ -sitosterol isolado da *Acacia nilotica* sobre as linhas celulares tumorais MCF-7 (mamário) e A549 (pulmonar). Os resultados demonstraram que o composto promoveu inibição da proliferação celular por indução de apoptose do ciclo celular na fase G2/M. Mecanicamente, esse efeito foi associado à supressão da oncoproteína c-Myc, implicada na regulação do

crescimento e sobrevivência celular. Esses achados indicam o potencial do γ -sitosterol como agente antineoplásico (SUNDARRAJ et al., 2012)

Substância 41 – Colestanol

A substância **41** apresentou sinal intenso com t_R 54,6 min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 93% de similaridade que a substância **41** fosse o colestanol, fórmula molecular $C_{27}H_{48}O$ (Figura 34).

Figura 34. estrutura do Colestanol **41**.

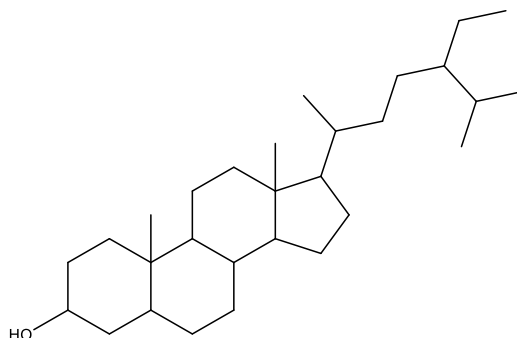


Fonte: Elaborado pelo autor.

Substância 53 – Estigmastanol

A substância **53** apresentou sinal intenso com t_R 83,19min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 94% de similaridade que a substância **53** fosse o estigmastanol, fórmula molecular $C_{29}H_{52}O$ (Figura 35).

Figura 35. Estrutura da substância **53**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Compostos aromáticos e fenólicos

Compostos fenólicos e outras moléculas aromáticas são uma vasta família química presente em plantas, fungos e em fontes sintéticas, caracterizada por um ou mais anéis aromáticos com grupos funcionais polares (como hidroxila, carboxila, ésteres etc.). Esses compostos são amplamente distribuídos como metabólitos nas plantas, sendo sintetizados via as vias do ácido chiquímico, pentose-fosfato e fenilpropanoide, e apresentam desde moléculas fenólicas simples até estruturas altamente polimerizadas (LIN et al., 2016). Esses compostos despertam grande interesse na química medicinal devido à sua diversidade estrutural, facilidade de modificação e ao amplo conjunto de atividades biológicas descritas — entre as quais a atividade antitumoral é uma das mais estudadas (SHARMA et al., 2022; BAKRIM et al., 2022).

Os compostos fenólicos e aromáticos apresentam atividade antitumoral por meio de múltiplos mecanismos que atuam de forma integrada no ambiente celular. Um dos processos centrais é a indução de apoptose e o bloqueio do ciclo celular, que envolvem a ativação da via mitocondrial, aumento da permeabilidade da membrana externa da mitocôndria, liberação de citocromo c e ativação sequencial de caspases efetoras. Paralelamente, ocorre a modulação do balanço entre proteínas pró e antiapoptóticas, favorecendo a morte celular programada, e a regulação de proteínas de checkpoint, resultando em interrupção do ciclo celular em fases específicas (BAKRIM et al., 2022).

Outro mecanismo fundamental é a inibição de vias de sinalização pró-sobrevivência, como as rotas associadas ao crescimento e proliferação celular, à angiogênese e à resistência a apoptose. Essa inibição leva à redução da expressão de genes que sustentam o crescimento tumoral e à modulação de fatores de transcrição envolvidos na resposta inflamatória e na manutenção do microambiente tumoral (SHARMA et al., 2022; SUN & SHAHRAJABIAN, 2023).

Esses compostos também podem exercer um efeito antioxidante ou pró-oxidativo direcionado, modulando o equilíbrio redox intracelular. Em células tumorais, a alteração desse equilíbrio pode induzir estresse oxidativo intenso, resultando em dano irreversível a macromoléculas essenciais e desencadeando a morte celular (SHARIFI-RAD et al., 2023).

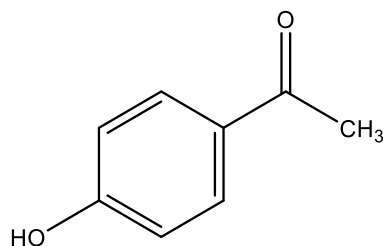
A inibição da angiogênese e da capacidade metastática também é um ponto-chave. Essa ação envolve a supressão da síntese ou da atividade de fatores de crescimento angiogênicos, a diminuição da expressão de enzimas degradadoras da matriz extracelular e a redução de moléculas de adesão celular, dificultando a invasão e a disseminação das células malignas (BAKRIM et al., 2022; SUN & SHAHRAJABIAN, 2023)

Por fim, há um impacto significativo na modulação epigenética e na reversão da resistência a medicamentos. Essas alterações incluem mudanças nos padrões de metilação do DNA, modificações pós-traducionais de histonas e regulação de microRNAs, resultando na reativação de genes supressores de tumor e na inibição de transportadores de efluxo responsáveis por expulsar fármacos da célula (LORENTE-CEBRIÁN et al., 2025).

Substância 6 – p-hidroxiacetofenona

A substância **6** apresentou sinal intenso com t_R 26,15 min. Quando comparado com o EM-IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 95% de similaridade que a substância **6** fosse a *p*-hidroxiacetofenona, fórmula molecular $C_8H_8O_2$ (Figura 36).

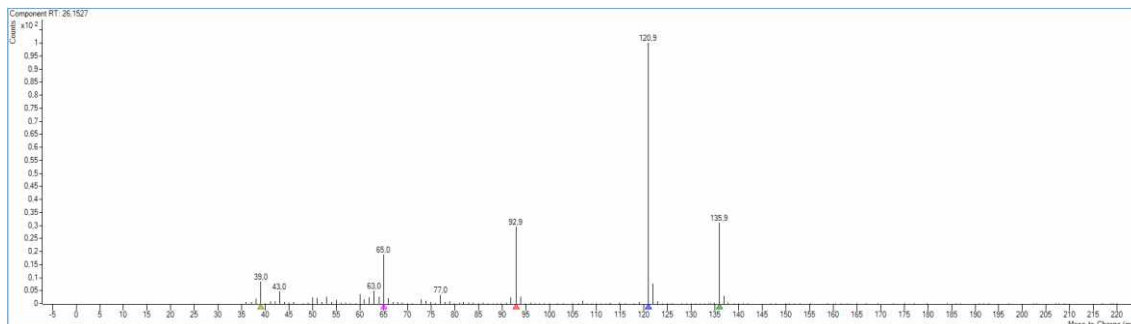
Figura 36. Estrutura da substância **6**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

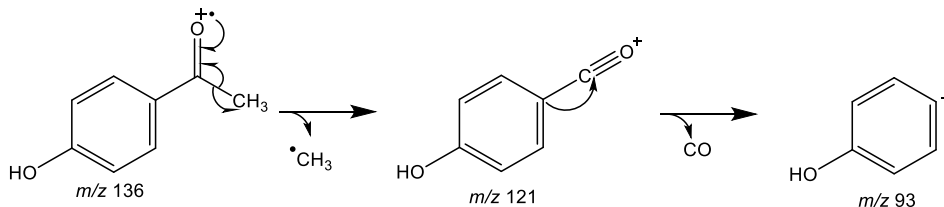
O EM do composto **6** (Figura 37) apresentou um sinal de m/z 136 [$M^{\bullet+}$], que foi atribuído ao íon molecular. A partir do íon molecular foi proposta uma clivagem alfa a carbonila que leva a eliminação de uma metila (15 u) e formação do íon acílio como fragmento de m/z 121 ($C_7H_5O_2^+$). Na sequência, o íon acílio sofre uma eliminação neutra de monóxido de carbono, levando ao íon fragmento de m/z 93 ($C_6H_5O^+$) (Figura 38).

Figura 37. Espectro de Massas da substância **6**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no Agilent MassHunter.

Figura 38. Proposta de fragmentação da substância **6**.

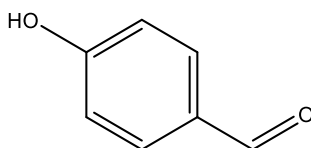


Fonte: Elaborado pelo autor.

Substância 2– 4-hidroxibenzaldeído

A substância **2** apresentou sinal intenso com t_R 22,71 min. Quando comparado com o EM–IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 98% de similaridade que a substância **2** fosse o 4-hidroxibenzaldeído, fórmula molecular $C_7H_6O_2$ (Figura 39).

Figura 39. Estrutura da substância **2**.

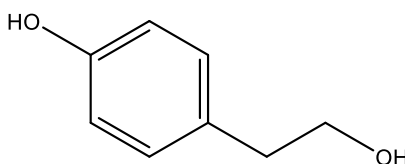


Fonte: Elaborado pelo autor.

Substância 4 – benzenoetanol, 4-hidroxi

A substância **4** apresentou sinal intenso com t_R 25,44 min. Quando comparado com o EM–IE desse sinal com a biblioteca NIST 17, foi sugerido com 91% de similaridade que a substância **4** fosse o benzenoetanol, 4-hidroxi, fórmula molecular $C_8H_{10}O_2$ (Figura 40).

Figura 40. Estrutura da substância **4**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 ANOTAÇÃO DE COMPOSTOS POR CLUE–IES–QTOF–EM E GNPS

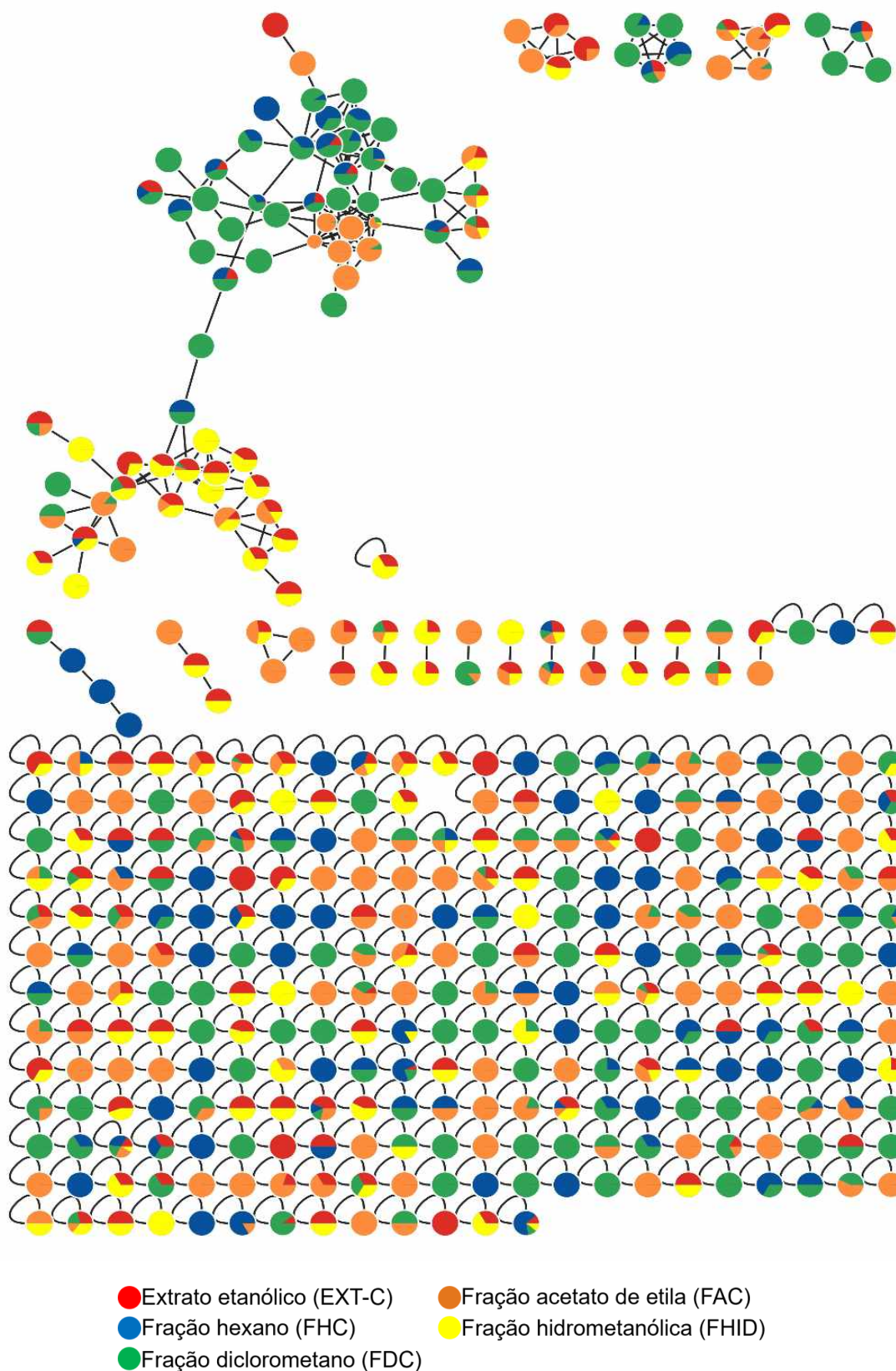
Os dados obtidos de espectros de massas, no modo positivo e negativo, do extrato etanólico (EXT-C) e das frações hexano (FHC), diclorometano (FDC) e acetato de etila (FAC) de *C. jamacaru* foram inseridas na plataforma GNPS para a produção

das redes moleculares, com o objetivo de realizar anotações de compostos presentes nestas amostras. Essas redes moleculares são formadas a partir da avaliação do padrão de fragmentação e comparando com dados de bibliotecas espectrais, com o intuito de reconhecer padrões de fragmentação de classes metabólicas.

4.4.1 Análise dos espectros de massas com ionização por eletrospray no modo de ionização negativa obtidos dos extratos e frações de *C. jamaru*

A rede molecular do modo negativo apresentou 400 nós, conectados por 497 arestas e agrupadas em 27 clusters e 23 pares solitários, conforme mostrado na Figura 41 representada por gráficos de pizza com cores diferentes, onde cada cor representa um grupo estudado (G1: extrato etanólico – vermelho; G2: fração hexano – azul; G3: Fração diclorometano – verde; G4: Fração acetato de etila – laranja; G5: Fração hidrometanólica – amarelo). Também foi possível observar clusters formados por nodos. Estes clusters são formados a partir da correlação entre os nodos e a massa molecular do íon, caso apresentem os mesmos íons precursores e/ou semelhanças na fragmentação, os nodos estarão conectados entre si.

Figura 41. Representação da rede molecular do extrato etanólico e frações de *C. jamaru* usando ionização por eletrospray no modo de ionização negativa. As cores dos nós indicam o grupo de amostra. Cada nó é exibido como gráfico de pizza proporcional à contribuição relativa de cada grupo.



Fonte: Elaborado pelo autor – Rede gerada no GNPS e visualizada no Cytoscape.

A rede molecular obtida no modo negativo (IES $-$) a partir do extrato etanólico e das frações de *C. jamacaru* mostra um padrão claro de predomínio de nós laranja e amarelo, correspondentes às frações acetato de etila e hidrometanólica, nos maiores componentes conectados da parte superior da figura, enquanto sub-redes menores verdes (diclorometano) e poucos nós azuis (hexano) aparecem mais periféricos e com menor conectividade. No GNPS, a conectividade reflete similaridade de fragmentação e, portanto, famílias químicas ou séries estreitamente aparentadas. Assim, a maior coesão nos blocos laranja/amarelo indica grupos de compostos que compartilham similares padrões de fragmentação (WANG et al., 2016; ARON et al., 2020; NOTHIAS et al., 2020). Esse comportamento é compatível com o que se espera de espécies com grupos ácidos (carboxilatos, fenóxidos) e outros centros facilmente desprotonáveis, que apresentam alta eficiência de ionização como $[M-H]^-$ em IES $-$), fornecendo espectros EM/EM ricos e comparáveis entre si (KERBALE & VERKERK, 2009; COLE, 2010).

A fração acetato de etila concentra compostos semipolares, e a hidrometanólica reúne espécies mais polares. Todas as frações colore os nós mas estas duas são as que mais se destacam. Em procedimentos clássicos de partição, fenóis, ácidos fenólicos conjugados e análogos contendo grupos ionizáveis tendem a ficar preferencialmente nessas duas frações, enquanto os compostos marcadamente apolares migram para diclorometano/hexano (DAI & MUMPER 2010). Assim, o fato de o maior componente ser dominado por G4/G5 indica que o conjunto que mais gera EM/EM semelhante em IES $-$) está enriquecido nas frações de maior polaridade, coerente com a maior propensão à desprotonação desses compostos em solvente aquoso-orgânico e com a consequente abundância de íons-filho diagnósticos (por exemplo, perdas de CO_2 em carboxilatos, neutralizações características em fenólicos) que sustentam a formação de arestas na rede (KERBALE & VERKERK, 2009; COLE, 2010).

Já as sub-redes com predominância de G3 (diclorometano) e a presença mais discreta de G2 (hexano) refletem a realidade oposta: menor polaridade global e, portanto, menor eficiência de ionização para boa parte dos constituintes neutros nessa janela de aquisição. Em IES $-$), hidrocarbonetos e terpenos pouco oxigenados tendem a responder mal por não possuírem sítios ácidos adequados, ao passo que moléculas apolares que ainda carregam um grupo ácido (p. ex., um carboxilato)

costumam responder e formar pequenas séries homólogas conectadas por similaridade espectral (HENRIKSEN et al., 2005; LIIGAND et al., 2017). Essa similaridade é observada na figura: alguns agrupamentos verdes (G3) conectados, contrastando com muitos nós azuis isolados (G2) ou de baixa conectividade, sinal de que apenas uma fração do que foi extraído em hexano/diclorometano gera espectros suficientemente informativos para se ligar em rede (WANG et al., 2016; ARON et al., 2020; NOTHIAS et al., 2020).

Outro aspecto relevante é a mistura de cores nos “pies” de vários nós — especialmente laranja+amarelo e, em menor grau, verde+laranja. Isso evidencia que uma parcela dos compostos foi coletada em mais de uma fração, algo esperado em equilíbrios de partição quando a polaridade é intermediária. Esse “overlap” fortalece a interpretação química porque mostra reprodutibilidade de detecção em meios com polaridades contíguas e consistência de espectros EM/EM independentemente da fração (DAI & MUMPER 2010). Em contraste, a raridade de nós dominados por G2 (hexano) é coerente com a baixa ionização de espécies muito apolares em IES(–) e explica por que essa fração aparece na rede sobretudo como participação minoritária em nós que já têm forte presença de outra fração (KERBALE & VERKERK, 2009; COLE, 2010)

A morfologia global (grandes componentes laranja/amarelo, sub-redes verdes menores e extensa base de nós pouco conectados) é, portanto, um resultado quimicamente consistente com (i) o modo de ionização negativo, que favorece espécies desprotonáveis e penaliza moléculas apolares neutras; (ii) o fracionamento por polaridade, que desloca os compostos ionizáveis para acetato de etila/hidrometanol; e (iii) a própria lógica das redes moleculares, que requer padrões de fragmentação compartilhados para formar arestas, conectando mais fortemente as famílias ricas em íons-filho diagnósticos.

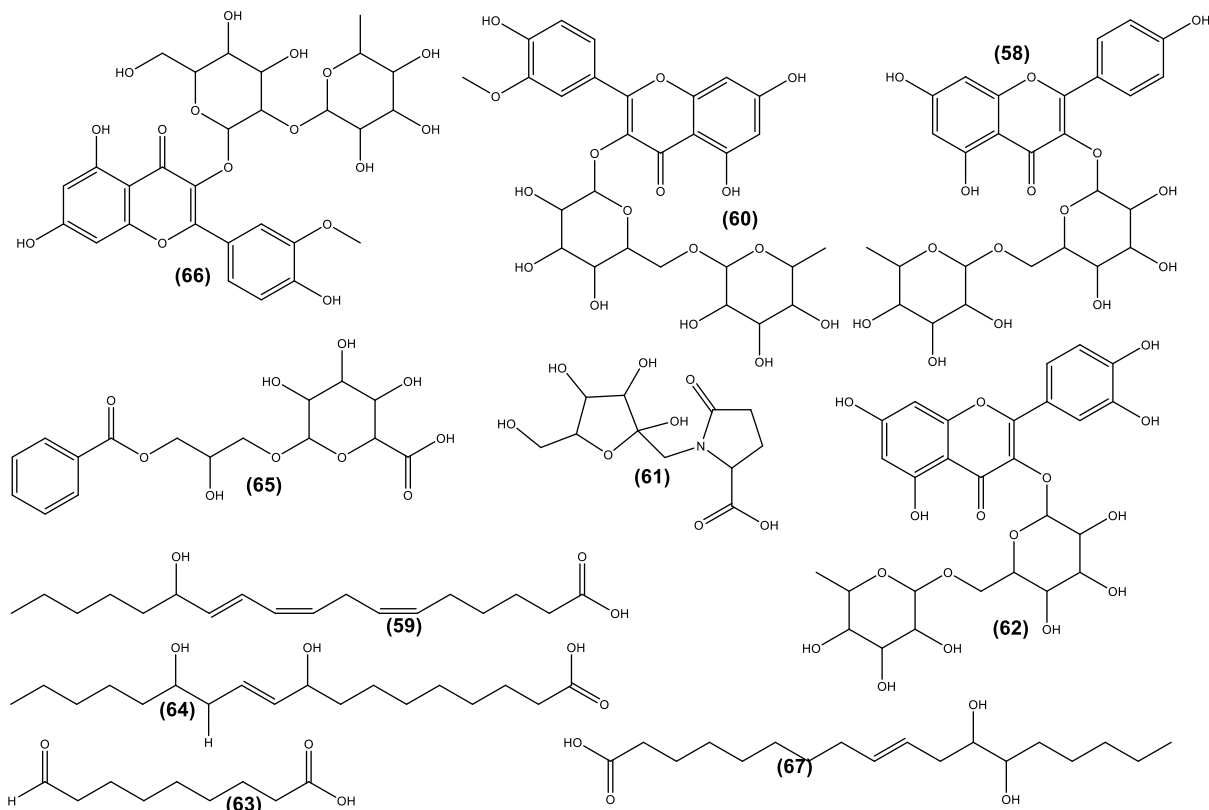
Além da formação dos clusters, também foi possível analisar uma lista de compostos geradas pelo GNPS, com anotação de 10 possíveis constituintes no modo negativo presentes nos extratos e frações de *C. jamacaru* (Tabela 8; Figura 42)

Tabela 8. Anotação das substâncias no extrato e frações de *C. jamacaru* por redes moleculares no modo de ionização negativa.

Nº	t_R (min)	Cosseno	Classificação	Picos iguais	Referência
58	27,65	0,9	Bronze	7	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005746389
59	50,83	0,9	Bronze	7	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005751601
60	28,50	0,9	Bronze	8	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005739667
61	7,83	0,9	Bronze	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005745050
62	26,57	0,85	Bronze	8	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00010113847
63	32,48	0,81	bronze	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00004691667
64	42,3	0,8	bronze	9	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005746967
65	23,75	0,79	Bronze	7	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00004710948
66	28,63	0,76	Gold	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00000846520
67	65,83	0,7	bronze	7	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00003138554

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 42. Estruturas das possíveis substâncias anotadas pelo GNPS no modo de ionização negativa.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4.2 Anotação dos compostos por CLUE-IES-QTOF-EM no modo de ionização negativa

Todas as substâncias anotadas pelo GNPS apresentam valor mínimo de similaridade espectral (cosseno) igual ou maior que 0,7. As 10 possíveis substâncias anotadas pelo GNPS foram analisadas por meio de espectrometria de massas de alta resolução, na qual a anotação confirmou 8 substâncias. Estas substâncias estão apresentadas na Tabela 9, onde o número de picos iguais equivale à comparação com os espectros das bibliotecas no banco de dados do GNPS e os espectros do presente trabalho.

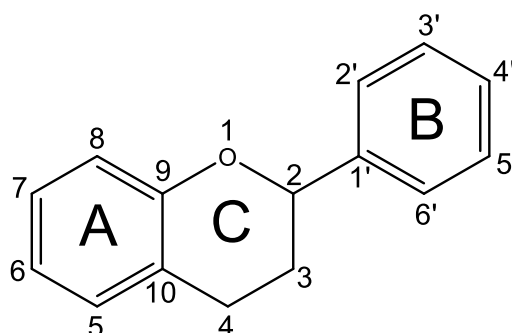
Tabela 9. Anotação dos compostos no extrato etanólico e frações de *C. jamaru* por redes moleculares ordenados pelo tempo de retenção – modo de ionização negativa.

Nº	tR (min)	Aduto	Massa precussora	Fórmula molecular	Erro (ppm)	Fração
58	27,65	[M – H] ⁻	593,1512	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	0,8	FAC
60	28,50	[M – H] ⁻	623,1618	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	-4,0	EXT-C; HID; FA
61	7,83	[M – H] ⁻	290,0881	C ₁₁ H ₁₇ NO ₄	-1,7	EXT-C; HID
62	26,57	[M – H] ⁻	609,1461	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	0	EXT-C
63	32,48	[M – H] ⁻	187,0976	C ₉ H ₁₆ O ₄	-1,6	FDC; FHC
64	42,3	[M – H] ⁻	329,2333	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	0,6	FDC; FHC
65	23,75	[M – H] ⁻	331,0984	C ₁₆ H ₂₀ O ₁₀	-3,5	EXT-C; FAC; HID; FDC
67	65,83	[M – H] ⁻	313,2384	C ₁₈ H ₃₄ O ₄	2,2	FHC; FDC

Fonte: Elaborado pelo autor.

Representando uma grande porção das substâncias anotadas e identificadas na análise por CLUE–IES–QTOF–EM, os flavonoides constituem uma ampla classe de metabólitos polifenólicos presentes em diversas espécies vegetais, reconhecidos por sua diversidade estrutural e múltiplas atividades biológicas. Quimicamente, apresentam um esqueleto carbônico C15 formado por dois anéis aromáticos (A e B) ligados por uma cadeia heterocíclica oxigenada de três carbonos (anel C), resultando no arranjo C6–C3–C6 (Figura 43). O anel A é derivado da via policetídica, enquanto o anel B provém da via do ácido chiquímico, sendo ambos conectados pelo anel C, que pode variar em nível de oxidação e de insaturação, originando diferentes subclasses como flavonas, flavonóis, flavanonas e isoflavonas (PANCHE et al., 2016; TOHGE et al., 2017).

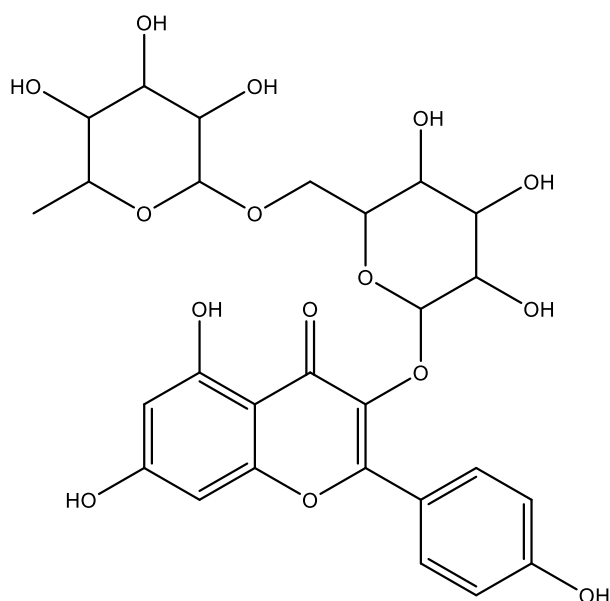
Figura 43. Estrutura geral de um flavonoide e sua respectiva numeração.



Fonte: Elaborado pelo autor.

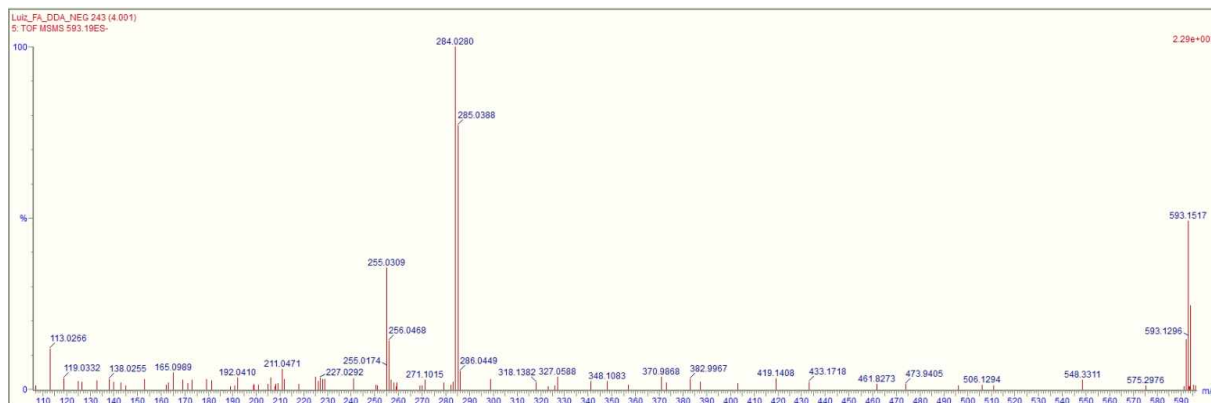
A substância **58**, anotada como kaempferol-3-O-rutinosídeo (Figura 44) foi anotada na fração acetato. Apresentou sinal do íon molecular $[M-H]^-$ em m/z 593 (Figura 45). A fragmentação ocorre por duas vias complementares. A clivagem do elo Aglicona–O–C1' da glicose promove a perda neutra de $C_{12}H_{20}O_9$, formando o aglicone desprotonado m/z 285. Em paralelo, há transferência de H^\bullet seguida de homólise dessa mesma ligação, com eliminação do açúcar como radical $C_{12}H_{21}O_9^\bullet$ e geração do aglicone radical-ânion m/z 284 (Figura 46).

Figura 44. Estrutura da substância **58**.



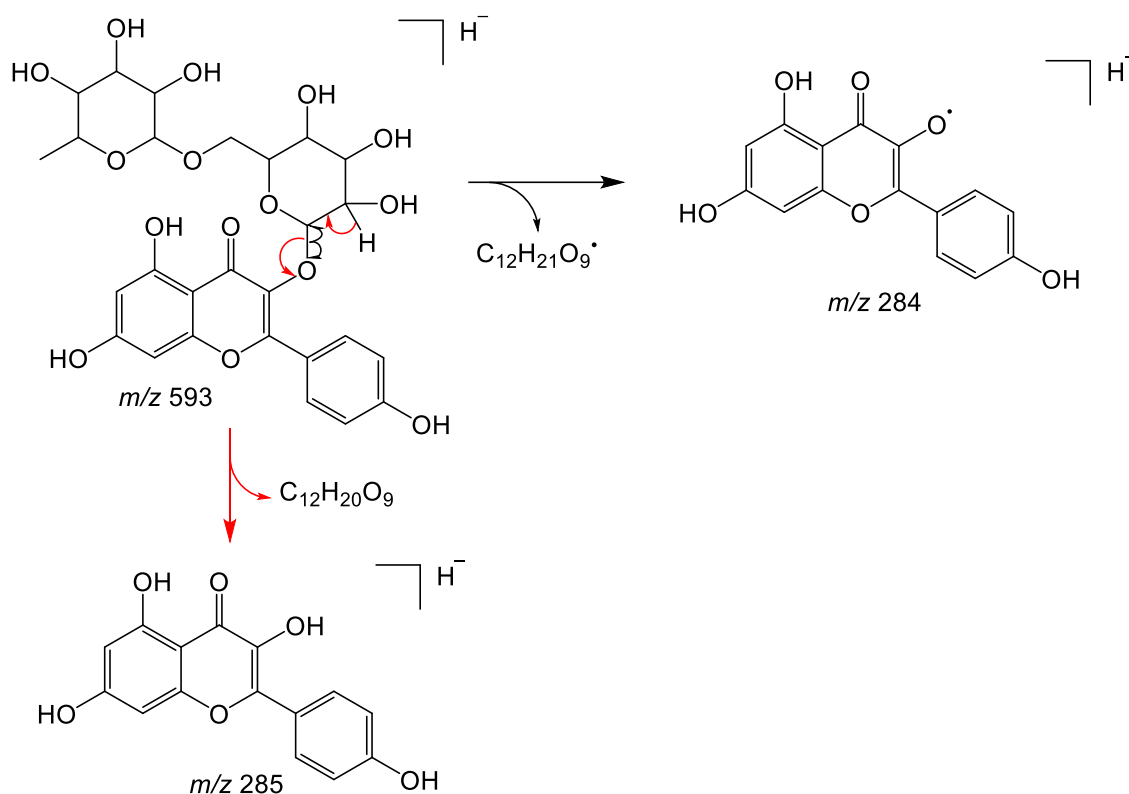
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 45. EM–IES alta resolução para a substância **58**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 46. Proposta de fragmentação da substância **58**.



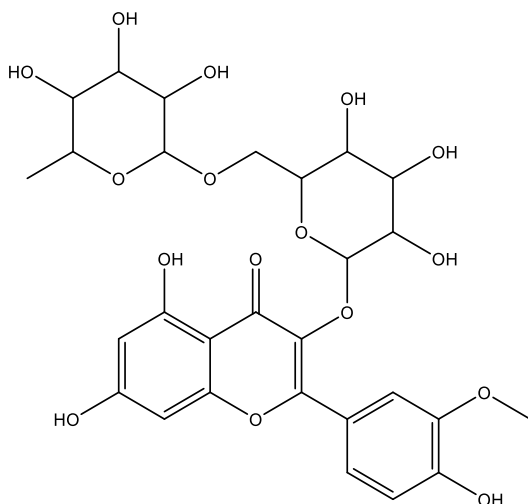
Fonte: Elaborado pelo autor.

O kaempferol-3-O-rutinosídeo é um flavonol glicosilado (núcleo do kaempferol ligado ao dissacarídeo rutinose) com diversas atividades biológicas. Ele exerce efeito hepatoprotetor, demonstrado em modelo de hepatotoxicidade por CCl_4 em camundongos, reduzindo danos hepáticos e estresse oxidativo (WANG et al., 2015). Além disso, apresenta efeitos neuroprotetores, atravessando a barreira hematoencefálica e protegendo as células neuronais por meio da estabilização de membranas mitocondriais e diminuição do estresse oxidativo (MA et al., 2017). Também foi descrito como cardioprotetor, melhorando a função cardíaca e reduzindo marcadores inflamatórios como $TNF-\alpha$ e IL-6 em modelos de insuficiência cardíaca, com possível atuação na via PI3K-AKT (GUO et al., 2025)

A substância **60**, anotada como isorhamnetina-3-O-rutinosídeo (Figura 47) foi anotada na fração acetato. Apresentou sinal do íon molecular $[M-H]^-$ em m/z 623 (Figura 48). O precursor m/z 623 sofre perda neutra do dissacarídeo rutinosídeo ($C_{12}H_{20}O_9$) por clivagem do elo Aglicona-O-C1' da glicose, formando o aglicone desprotonado em m/z 315. A partir desse aglicone observam-se duas rotas: (i) um processo retro-Diels-Alder (RDA) no anel C, com eliminação de um fragmento $C_7H_6O_4$

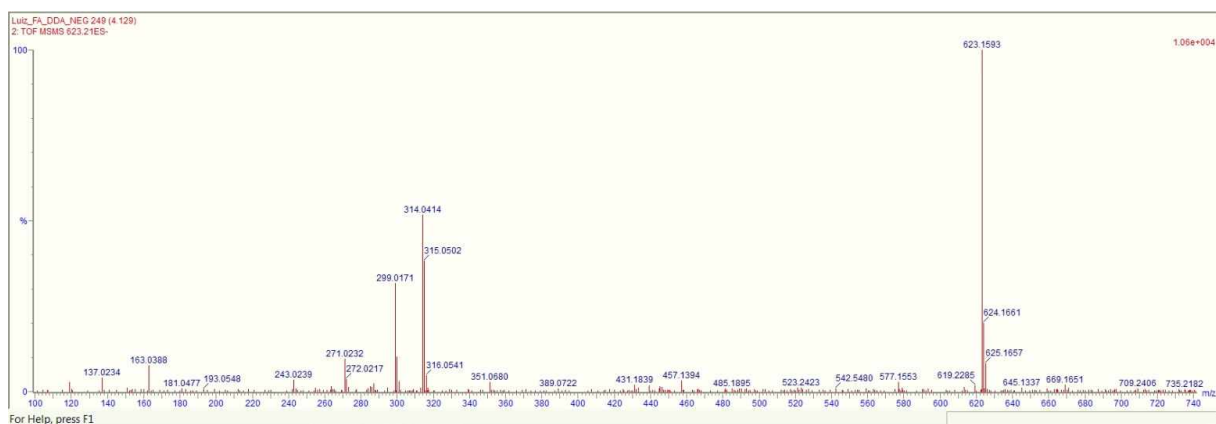
e geração do produto m/z 163; (ii) eliminação de CH_4 , originando o m/z 299 (Figura 49).

Figura 47. Estrutura da substância **60**.



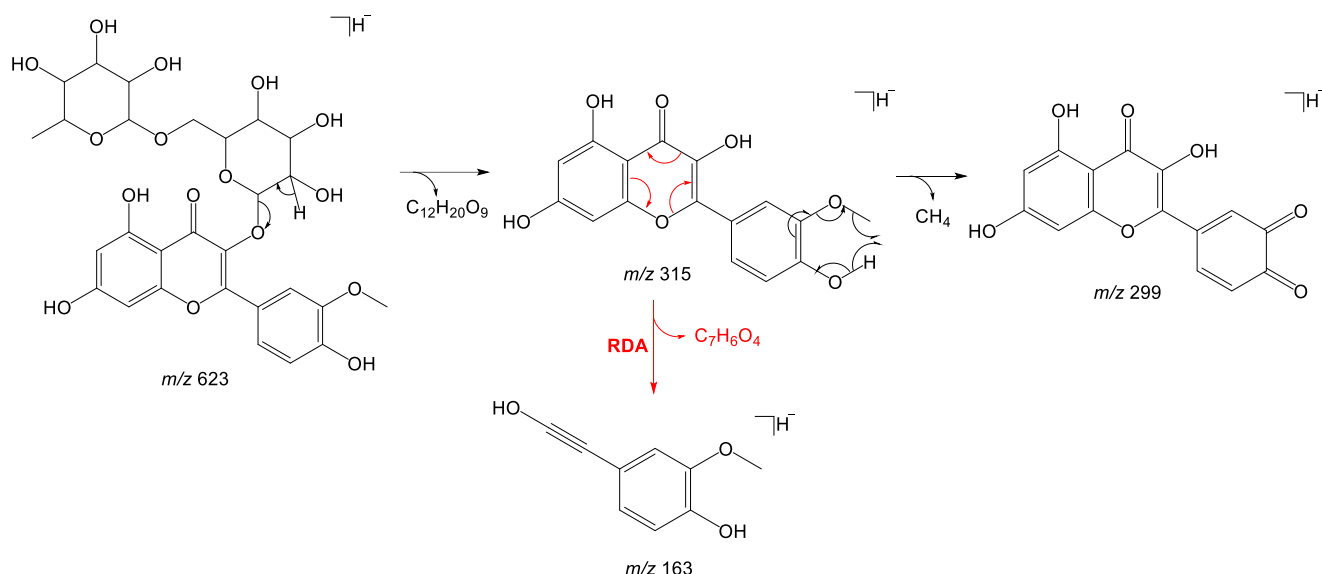
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 48. EM-IES alta resolução para a substância **60**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 49. Proposta de fragmentação da substância **60**.

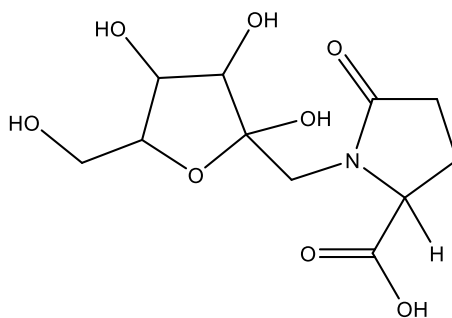


Fonte: Elaborado pelo autor.

O isorhamnetina-3-O-rutinosídeo (**60**) apresenta atividade antioxidante marcante, com alta capacidade de neutralização de radicais livres em diferentes ensaios químicos (WANG et al., 2023). Além disso, foi demonstrado que glicosídeos de isorhamnetina exercem efeito anti-inflamatório: especificamente, o isorhamnetin-3-O-galactosídeo (I3G) reduz a liberação de HMGB1 e inibe a fosforilação de MAPKs (p38, ERK1/2, JNK) em modelos *in vitro* e de sepse por CLP; em paralelo, o rutinosídeo mostra redução de TNF- α /IL-6 e COX-2 em modelos tópicos (KIM et al., 2013; ANTUNES-RICARDO et al., 2015; WANG et al., 2023).

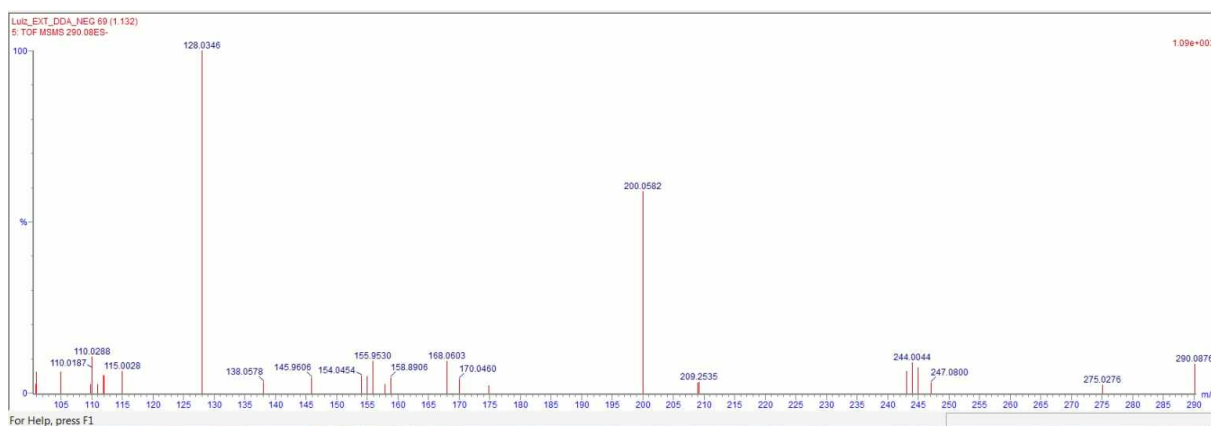
A substância **61**, anotada como ácido ribosilpirrolidonacarboxílico (Figura 50) foi anotada na fração acetato com o íon molecular $[M-H]^-$ em m/z 290 (Figura 51). O íon m/z 200 é formado através de uma clivagem concertada do anel do açúcar, que rompe simultaneamente a ligação C1-O do elo glicosídico e uma ligação C-C do ciclo. A partir de m/z 290, observa-se a eliminação neutra de CH_2O_2 , gerando m/z 244. Partindo do íon m/z 200, ocorre uma nova eliminação de CH_2O_2 que produz o íon m/z 154. A partir de m/z 200, um rearranjo remoto de hidrogênio (RRH) conduz a perda de $C_3H_4O_2$ e a formação do íon m/z 128 (pico base no espectro). Por fim, m/z 128 sofre desidratação ($-H_2O$) para originar m/z 110 (Figura 52).

Figura 50. Estrutura da substância **61**.



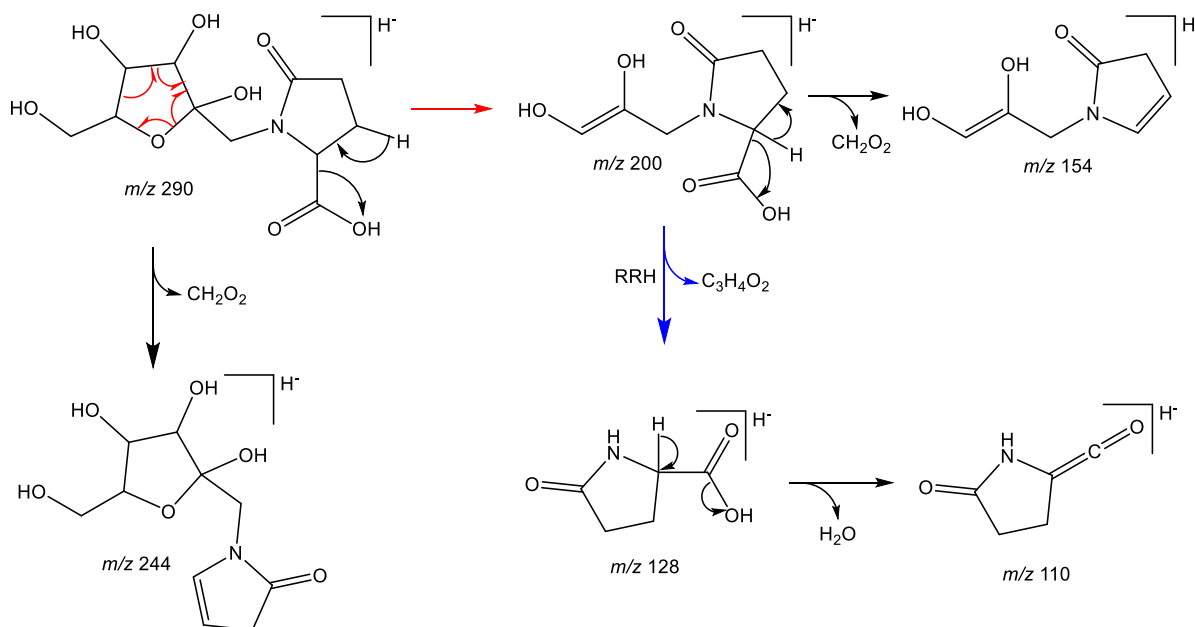
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 51. EM-IES alta resolução para a substância **61**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

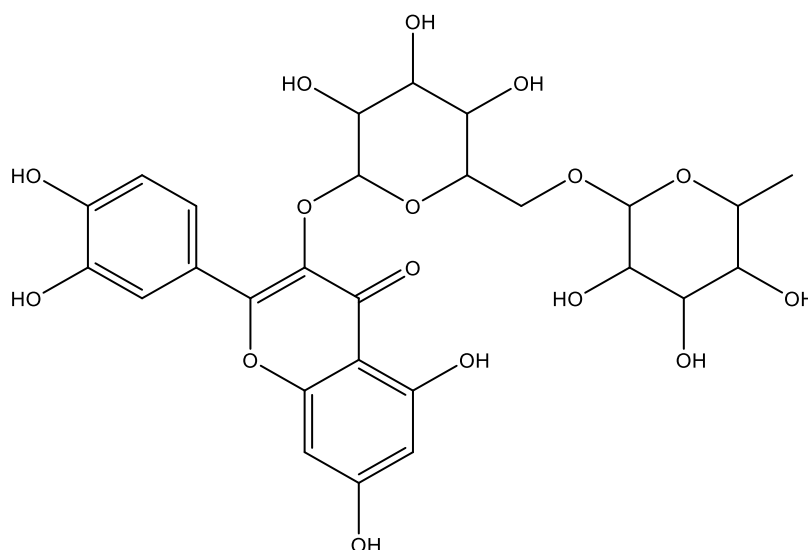
Figura 52. Proposta de fragmentação da substância **61**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

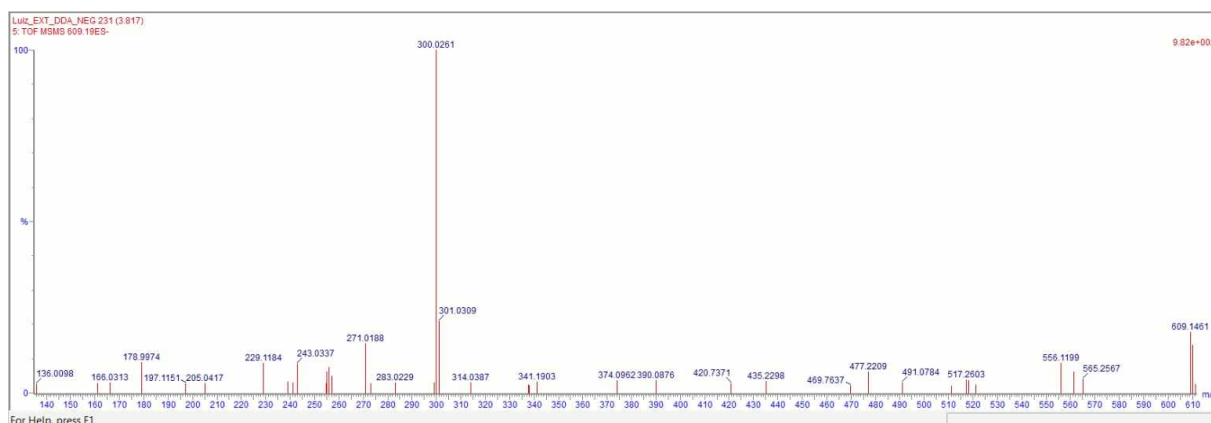
A substância **62**, anotada como quercetina-3-O-rutinosídeo (Figura 53). Apresentou sinal do íon molecular $[M-H]^-$ em m/z 609 (Figura 54). A proposta de fragmentação (Figura 55) segue a mesma fragmentação proposta na substância **58** (Figura 46). O precursor $[M-H]^-$ m/z 609 fragmenta-se por duas rotas: (i) clivagem heterolítica com perda neutra $C_{12}H_{20}O_9$, gerando a aglicona desprotonada m/z 301; (ii) clivagem homolítica após transferência de H^\bullet , com eliminação do açúcar como radical $C_{12}H_{21}O_9^\bullet$ e formação do radical da aglicona m/z 300, que aparece como pico base no espectro EM-IES (Figura 56)

Figura 53. Estrutura da substância **62**.



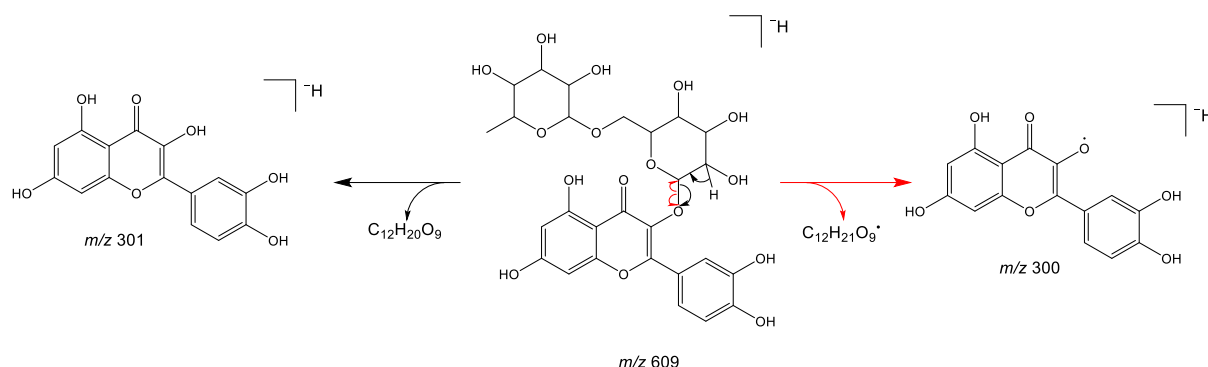
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 54. EM-IES alta resolução para a substância **62**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 55. Proposta de fragmentação da substância **62**.



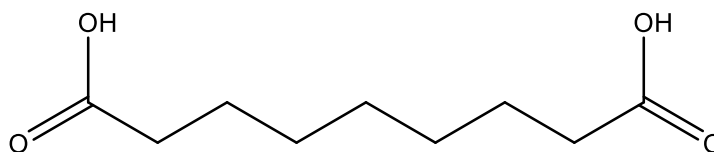
Fonte: Elaborado pelo autor.

A rutina (quercetina-3-O-rutinosídeo **62**) é um dos flavonoides glicosilados mais investigados, destacando-se pela ampla gama de atividades biológicas relatadas. Sua atividade antioxidante é amplamente documentada, tanto *in vitro* (ensaio como DPPH) (CHOI et al., 2021) quanto *in vivo*, em modelos hepáticos e sistêmicos (DOMITROVIĆ et al., 2012; GANESHPURKAR & SALUJA, 2017). Além disso, a atividade anti-inflamatória tem sido confirmada em diferentes modelos, com redução significativa de mediadores como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, PGE_2 e óxido nítrico, incluindo estudos em artrite e lesões hepáticas induzidas (GANESHPURKAR & SALUJA, 2017; DOMITROVIĆ et al., 2012).

No âmbito do envenenamento por jararaca (*Bothrops jararaca*), a rutina mostrou eficácia *in vivo*, reduzindo hemorragia e desequilíbrio redox, o que reforça seu potencial em condições de estresse oxidativo sistêmico associadas a distúrbios hemostáticos (SACHETTO et al., 2018). Adicionalmente, sua atividade cardioprotetora tem sido atribuída às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, com efeitos documentados em modelos vasculares e metabólicos, sugerindo benefícios na proteção endotelial e contra complicações cardiovasculares (MŁYNARSKA et al., 2024).

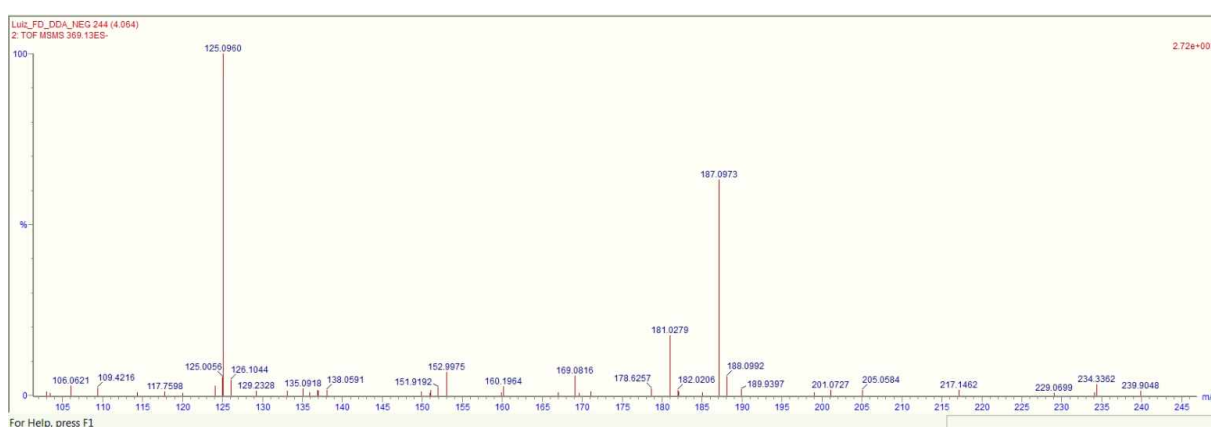
A substância **63**, anotada como ácido azelaico (Figura 56) foi anotado nas frações hexano e diclorometano e identificada na fração diclorometano. Apresentou sinal do íon molecular $[\text{M}-\text{H}]^-$ em m/z 187 (Figura 57).

Figura 56. Estrutura da substância **63**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 57. EM-IES alta resolução para a substância **63**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

O ácido azelaico (AZA) é um ácido dicarboxílico de cadeia média, derivado da oxidação de ácidos graxos insaturados. Estudos recentes destacam seu potencial no tratamento do câncer (LITVINOV et al., 2009; BIKKINA ET AL., 2014).

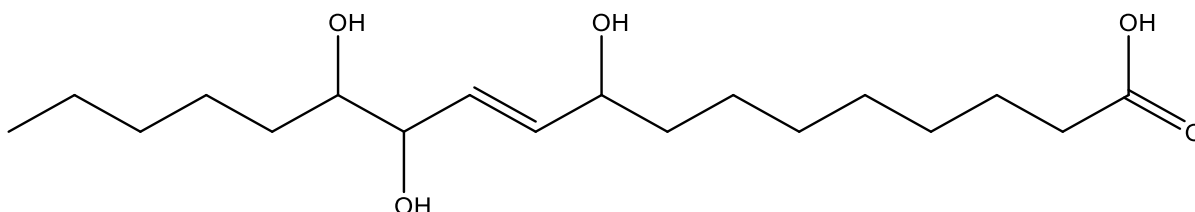
Em leucemia mieloide aguda, o AZA demonstrou inibir a viabilidade e induzir apoptose em células leucêmicas humanas de forma dose-dependente. Os mecanismos envolvidos incluem estresse oxidativo, parada do ciclo celular e ativação da via de sinalização Notch, com resultados positivos também *in vivo* em modelos murinos com xenotransplantes de LMA (PAN et al., 2017; ZHANG et al., 2020). No contexto de tumores sólidos, especialmente melanoma, estudos indicam que o AZA exerce toxicidade seletiva contra células tumorais. Ensaio *in vitro* mostram efeito citotóxico em linhagens de melanoma humano por inibição da enzima thioredoxin reductase (SCHALLREUTER & WOOD, 1987). Revisões também apontam que o AZA compromete a síntese de DNA e a respiração mitocondrial, reforçando seu potencial como agente antitumoral amplo (SAUER et al., 2024).

Do ponto de vista mecanístico, o AZA parece atuar por múltiplas vias, tais como: modulação do redox e atividade mitocondrial, promovendo estresse oxidativo seletivo em células tumorais; Inibição de enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e da síntese de DNA, prejudicando a proliferação celular; e Regulação de eixos inflamatórios e de migração tumoral, como o eixo CCL2/CCR2, cuja supressão resultou em redução da infiltração cutânea de células leucêmicas em modelo de LMA *in vitro* e *in vivo* (SAUER et al., 2024; JIANG et al., 2025),

Assim, o ácido azelaico apresenta um perfil multifuncional, visto que atua como antioxidante e anti-inflamatório em condições fisiológicas normais, mas pró-oxidante e antiproliferativo em células tumorais. Esse duplo comportamento reforça sua relevância como molécula de interesse oncológico e confere ao *C. jamacaru* um perfil promissor como fonte natural de compostos bioativos com potencial anticâncer.

A substância **64**, anotada como ácido 9,12,13-tri-hidroxi-octadeca-10-enóico (Figura 58) foi anotada nas frações hexano e diclorometano e identificada na fração diclorometano.

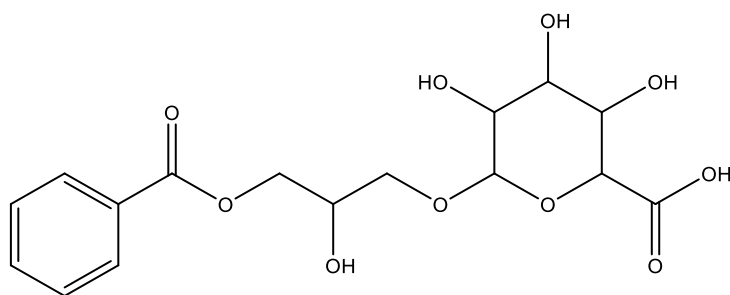
Figura 58. Estrutura da substância **64**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

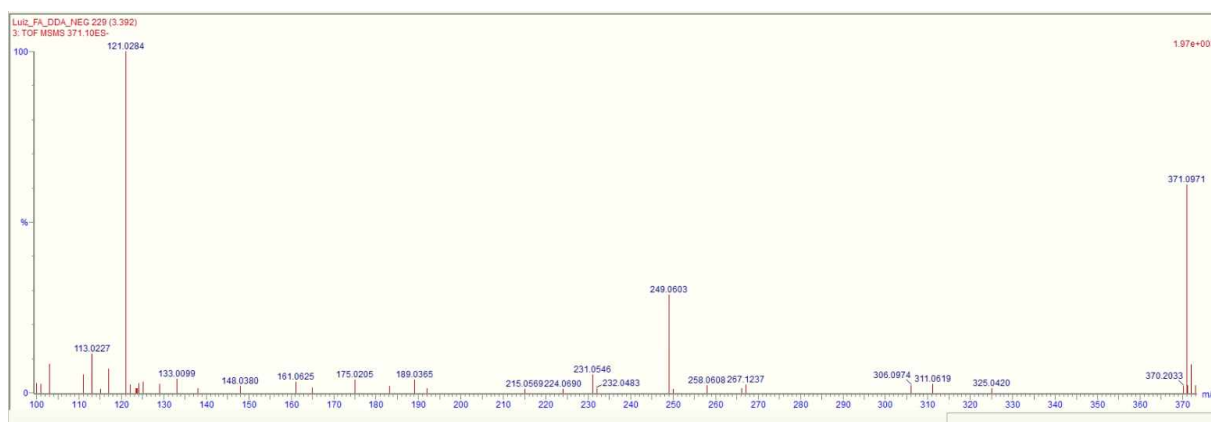
A substância **65**, anotada como (Ácido (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(3-benziloxi-2-hidroxi-propoxi)-3,4,5-tri-hidroxi-o-xano-2-carboxílico (Figura 59) apresentou sinal do íon molecular $[M-H]^-$ em m/z 371 (Figura 60). $[M-H]^-$ m/z 371 sofre fragmentação principalmente por clivagem do éster aromático: quebra heterolítica do elo $Ar-CO-O-$ com transferência de H para o anel, liberando o ânion Benzoato m/z 121 (pico base) e o fragmento complementar m/z 249 (indicado pelas setas vermelhas na figura 65). Como via de fragmentação alternativa, com retenção de carga na porção açucarada, o precursor perde $C_{10}H_{10}O_3$ para formar m/z 193, seguido de desidratação até m/z 175 (Indicado pelas setas azuis na Figura 65).

Figura 59. Estrutura da substância **65**.



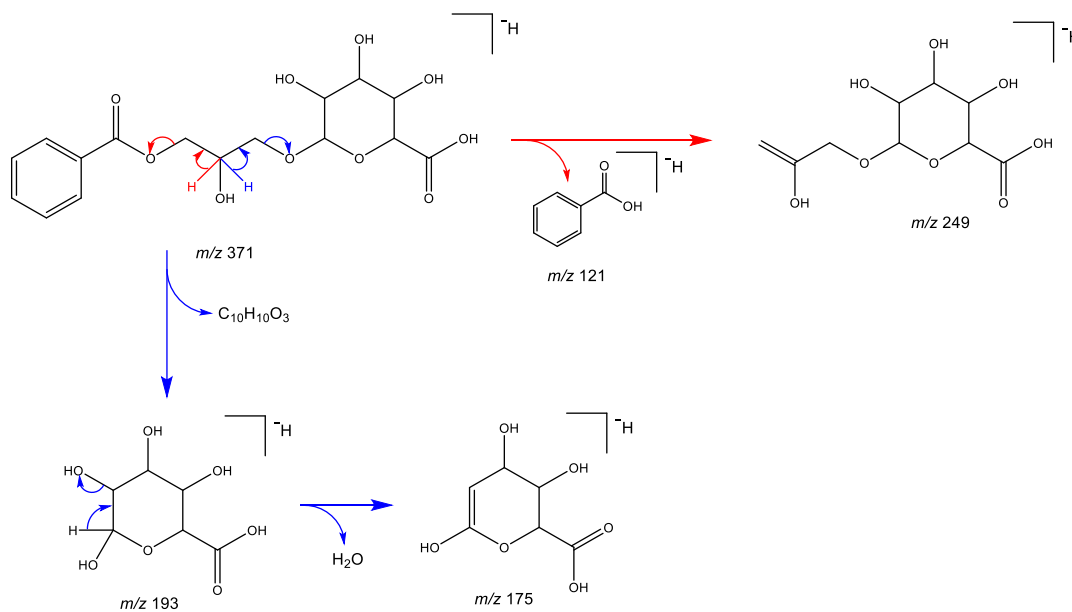
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 60. EM-IES alta resolução para a substância **65**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

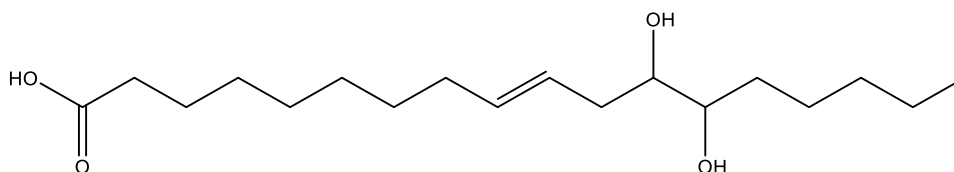
Figura 61. Proposta de fragmentação da substância **65**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A substância **67**, identificada como ácido 12,13-dihidroxi-9-octadecenoico (Figura 62) foi detectada nas frações hexano e diclorometano, por meio do GNPS com cosseno 0,7. Esta substância foi identificada na fração diclorometano.

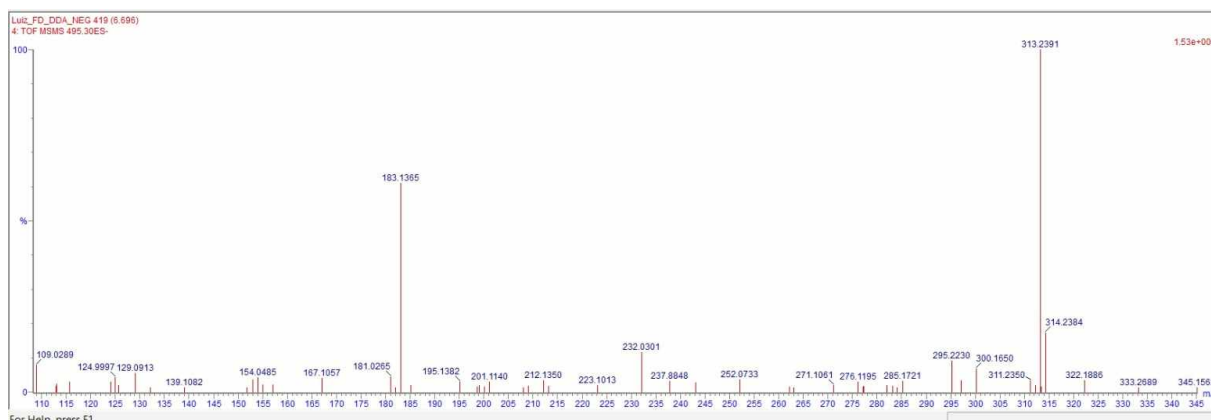
Figura 62. Estrutura da substância **67**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

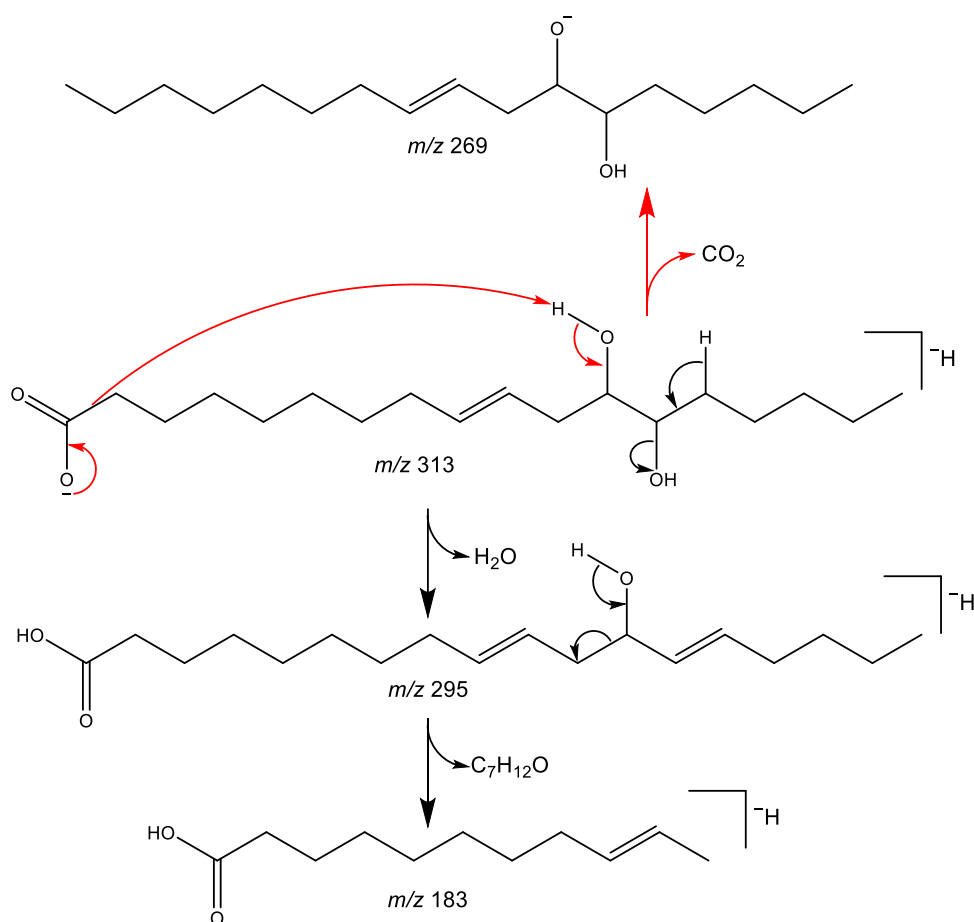
A análise do espectro de massas de **67** apresentou sinal do íon molecular $[M-H]^-$ em m/z 313 (compatível com um ácido graxo insaturado β -hidroxilado) (Figura 63). O fragmento m/z 269 é formado a partir da descarboxilação intramolecular do carboxilato com transferência de H. O fragmento m/z 295 é formado pela perda desidratação do precursor (m/z 313) com eliminação de uma molécula neutra de H_2O . O íon m/z 295 sofre clivagem da cadeia com perda neutra de $C_7H_{12}O$, fornecendo o fragmento m/z 183, que aparece intenso no espectro (Figura 64).

Figura 63. Espectro de massas EM/EM de alta resolução para a substância **67**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 64. Proposta de fragmentação da substância **67**.

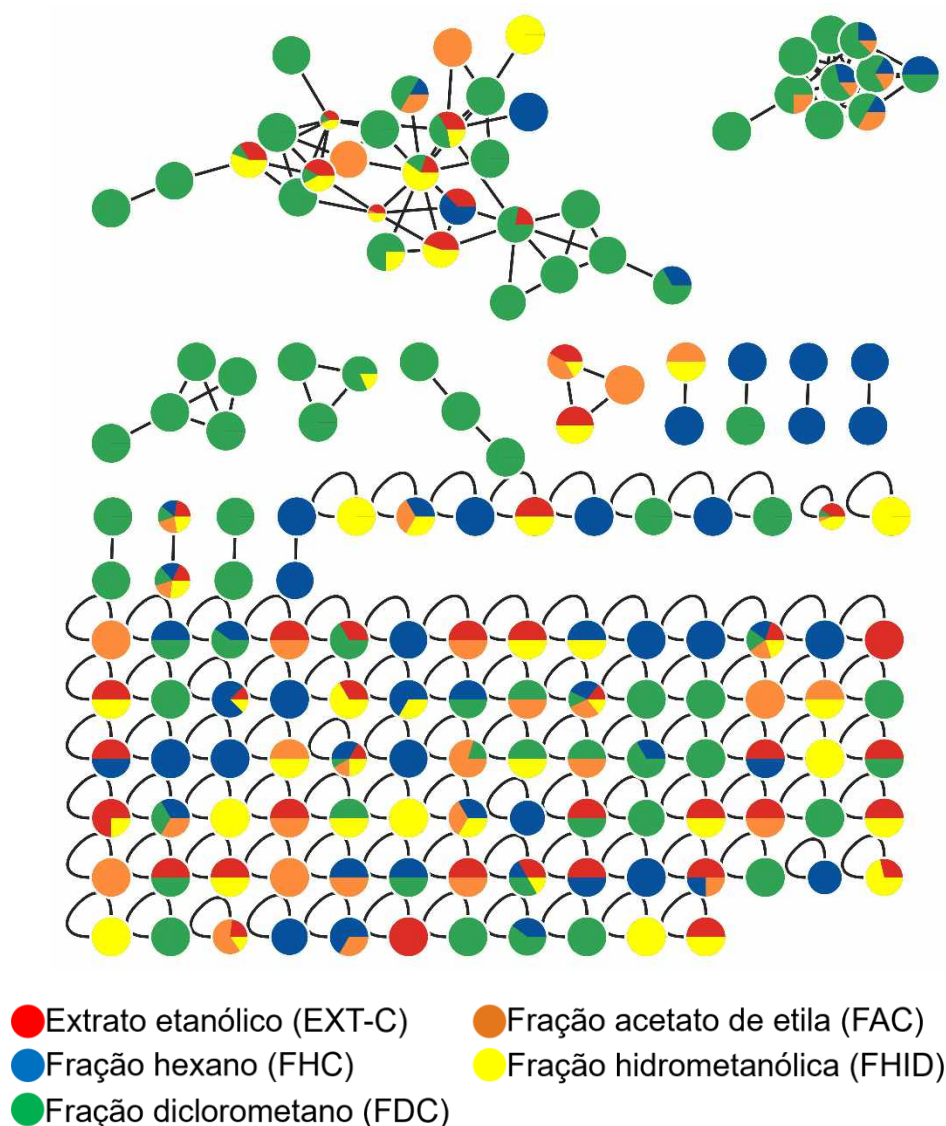


Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4.3 Análise dos espectros de massas com ionização por eletrospray no modo de ionização positiva obtidos dos extratos e frações de *C. jamacaru*

A rede molecular do modo positivo apresentou 159 nós, conectados por 194 arestas, conforme mostrado na Figura 65 representada por gráficos de pizza com cores diferentes, onde cada cor representa um grupo estudado (G1: extrato etanólico – vermelho; G2: fração hexano – azul; G3: Fração diclorometano – verde; G4: Fração acetato de etila – laranja; G5: Fração hidrometanólica – amarelo). Também foi possível observar clusters formados por nodos. Estes clusters são formados a partir da correlação entre os nodos e a massa molecular do íon, caso apresentem os mesmos íons precursores e/ou semelhanças na fragmentação, os nodos estarão conectados entre si. Além da formação dos clusters, também foi possível analisar uma lista de compostos geradas pelo GNPS, com anotação de 9 possíveis constituintes no modo positivo presentes nos extratos e frações de *C. jamacaru* (Tabela 10; Figura 66)

Figura 65. Representação da rede molecular do extrato etanólico e frações de *C. jamaru* usando ionização por eletrospray no modo de ionização positiva. As cores dos nós indicam o grupo de amostra. Cada nó é exibido como gráfico de pizza proporcional à contribuição relativa de cada grupo.



Fonte: Elaborado pelo autor – Rede gerada no GNPS e visualizada no Cytoscape.

A rede molecular gerada no modo positivo (IES⁺), a partir do mesmo conjunto de amostras (extrato etanólico e frações de hexano, diclorometano, acetato de etila e hidrometanólica), apresenta uma inversão clara do protagonismo das frações quando comparada ao modo negativo: o grande componente inferior e vários subcomponentes adjacentes são dominados por G2 (hexano, azul) e G3 (diclorometano, verde), enquanto G4 (acetato de etila, laranja) e G5 (hidrometanólica, amarelo) aparecem sobretudo em nós mistos e em pequenos agrupamentos. Em

GNPS, as arestas refletem semelhança de espectros EM/EM; portanto, a maior conectividade azul/verde indica que, em IES^+ , há muitas features com padrões de fragmentação compartilhados nas frações menos polares (WANG et al., 2016; ARON et al., 2020; NOTHIAS et al., 2020). Esse comportamento é coerente com a química de ionização positiva, que favorece espécies com centros básicos (aminas, alcaloides), heteroátomos suscetíveis à protonação (éteres, epóxidos, oxigenados pouco ácidos) e formadores de adutos ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $[\text{M}+\text{K}]^+$), ampliando a resposta de lipídios neutros, terpenoides, esteróides/triterpenos e outros constituintes apolares a semipolares que migram para hexano/diclorometano na partição (KEBARLE & VERKERK, 2009; COLE, 2010).

Dois traços da figura sustentam essa ideia. Primeiro, a presença de muitos pares e tríades de nós azuis/verde-azuis conectados por arestas curtas e repetidas, frequentemente com pequenas diferenças de massa exatas entre vizinhos. Em IES^+ , é típico observar famílias de adutos de uma mesma molécula, além de íons de desidratação em alcoóis/esteróis e dímeros não covalentes em compostos muito hidrofóbicos (KEBARLE & VERKERK, 2009; COLE, 2010; MURPHY, 2014). O padrão de duplas e triplas observado na base azul/verde é, portanto, compatível com adutos/parciais de fragmentação do mesmo núcleo.

A mistura de cores em diversos nós (azul+verde; laranja+amarelo em agrupamentos menores; e nós multicoloridos pontuais) reforça o papel da partição por polaridade de certos metabólitos. Compostos semipolares que fazem tanto $[\text{M}+\text{H}]^+$ quanto adutos metálicos podem ser coletados parcialmente em G3 e G4. Essa redundância entre frações fortalece a interpretação, pois indica detecção reprodutível em meios contíguos de polaridade e padrões EM/EM estáveis entre matrizes (DAI & MUMPER, 2010).

O conjunto também mostra muitos nós de baixa conectividade com arcos curtos na base azul/verde. Em redes moleculares isso costuma refletir (i) espectros pouco informativos (domínio de perdas comuns ou baixa contagem de picos), (ii) multiplicidade de adutos/in-source fragments da mesma espécie divididos em nós distintos e (iii) parâmetros de rede conservadores (coseno e mínimo de picos coincidentes), características frequentemente observadas em IES^+ de matrizes vegetais ricas em terpenoides e lipídios neutros (ARON et al., 2020; COLE, 2010).

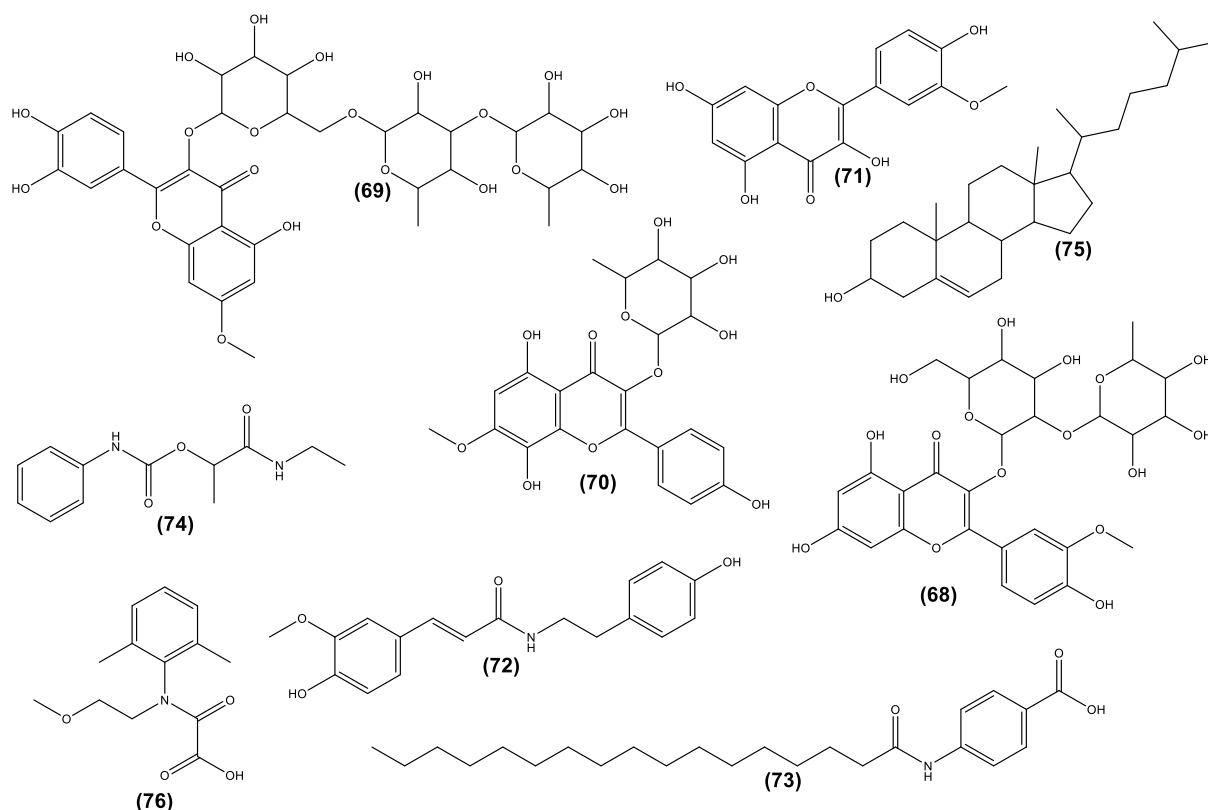
Com isso, a topologia desta rede em IES⁺ permite a observação de que o sinal desloca-se para frações menos polares (G2/G3), refletindo o ganho de resposta de espécies neutras e básicas via protonação/adutos, além de que lipídios e terpenoides formam séries homólogas e agrupamentos de adutos, explicando a forte conectividade azul/verde e metabólitos mais polares, predominantes em G4/G5 no negativo, perdem protagonismo no positivo e aparecem em sub-redes menores, com fragmentação marcada por perdas de açúcar e menor densidade de íons diagnósticos.

Tabela 10. Anotação das substâncias no extrato e frações de *C. jamaru* por redes moleculares no modo de ionização positiva.

Nº	t _R (min)	Cosseno	Classificação	Picos iguais	Referência
68	28,15	0,95	Gold	10	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00000848610
69	25,18	0,92	Bronze	9	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005741629
70	35,40	0,89	Gold	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00000847659
71	28,23	0,88	Gold	9	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00006381205
72	34,55	0,86	Gold	7	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00006406533
73	78,59	0,82	Silver	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00010011232
74	18,30	0,81	Bronze	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005775597
75	52,78	0,79	Bronze	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00000206073
76	30,55	0,71	Bronze	6	GNPS Library Spectrum CCMSLIB00005776503

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 66. Estrutura das possíveis substâncias anotadas pelo GNPS no modo positivo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4.4 Anotação dos compostos por CLUE-IES-QTOF-EM no modo de ionização positiva

Tabela 11. Anotação dos compostos no extrato etanólico e frações de *C. jamaru* por redes moleculares ordenados pelo tempo de retenção – Modo Positivo.

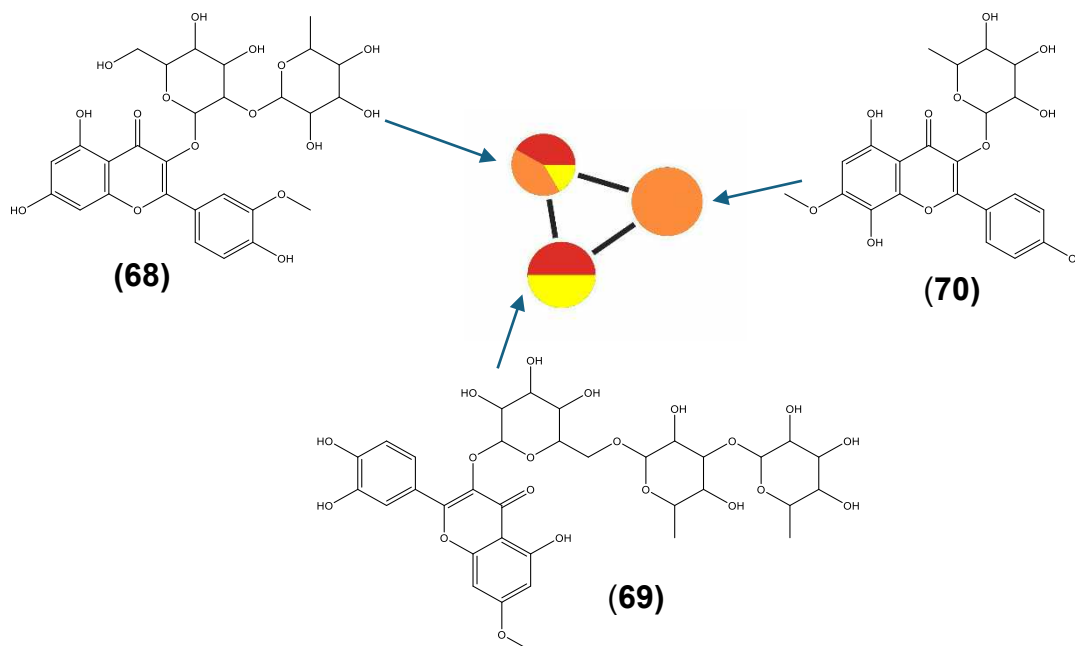
N ^a	tR (min)	Aduto	Massa precussora	Fórmula molecular	Erro (ppm)	Fração
68	28,15	[M+H] ⁺	625,1763	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	-1,6	EXT-C; FAC; HID
69	25,18	[M+H] ⁺	771,2342	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₀	-1,2	EXT-C; HID
70	35,40	[M+H] ⁺	463,1235	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	-2,9	FAC
71	28,23	[M+H] ⁺	317,0656	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	-0,6	EXT-C; FAC; HID

Fonte: Elaborado pelo autor.

As substâncias **68**, **69** e **70** foram anotadas como A, B e C, com cossenos 0,95, 0,92 e 0,89, respectivamente. **68** e **70** foram classificadas como *Gold*, enquanto **69** foi classificada como *Bronze*, de acordo com dados da literatura. Estas três substâncias

possuem similaridades espectrais e essa similaridade pode ser observada no cluster ampliado da rede molecular do modo positivo, a qual foi gerada com o auxílio do software *Cytoscape*, como apresentado na Figura 67.

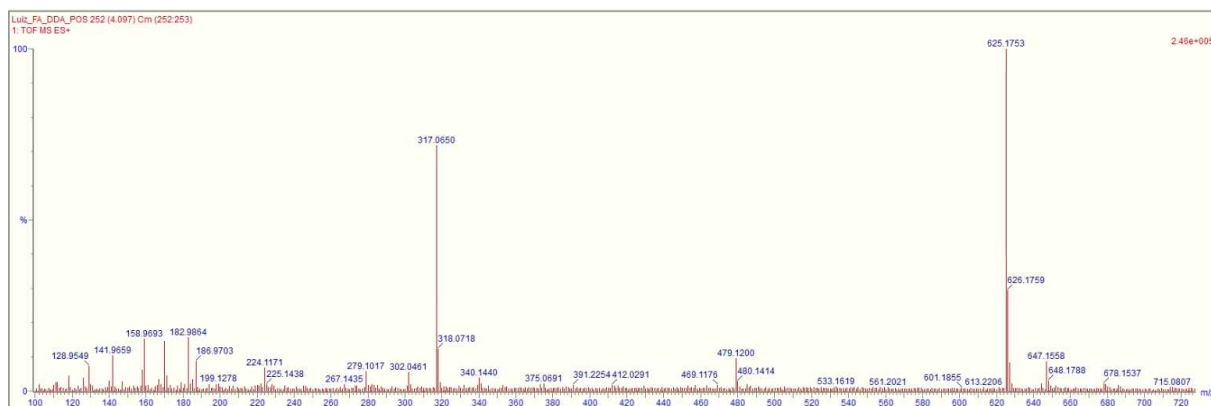
Figura 67. Ampliação do cluster da rede molecular do modo positivo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

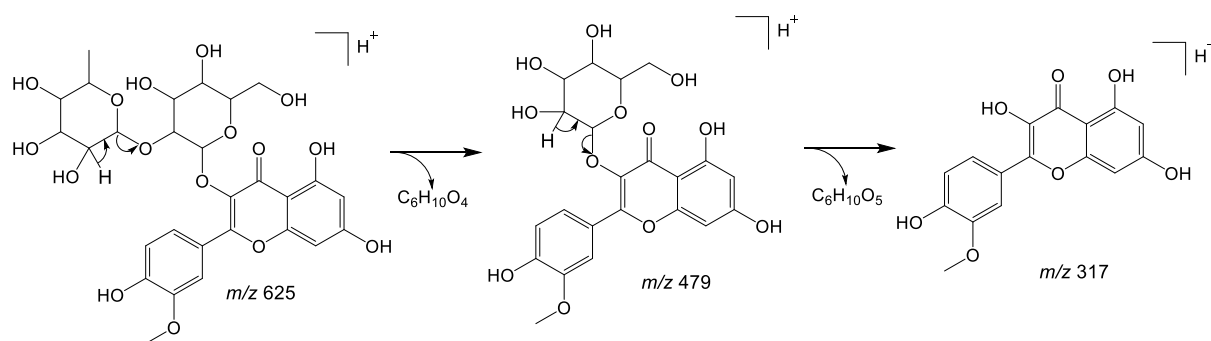
A substância **68**, anotada como isorhamnetina-3-O-neoesperidosídeo (Figura 67) apresentou sinal do íon molecular $[M+H]^+$ em m/z 625 (Figura 68). A fragmentação (Figura 69) prossegue por clivagens heterolíticas do elo glicosídico: (i) perda neutra de $C_6H_{10}O_4$ gera m/z 479; (ii) perda subsequente de hexose ($C_6H_{10}O_5$) produz o íon aglicona em m/z 317. A predominância de m/z 317 no espectro (Figura 72) e o aparecimento de m/z 479 confirmam a sequência ramnose→glicose característica de rutinosídeos ligados por O-glicosídeo (TAVA et al., 2021).

Figura 68. EM–IES alta resolução para a substância **68**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 69. Proposta de fragmentação da substância **68**.

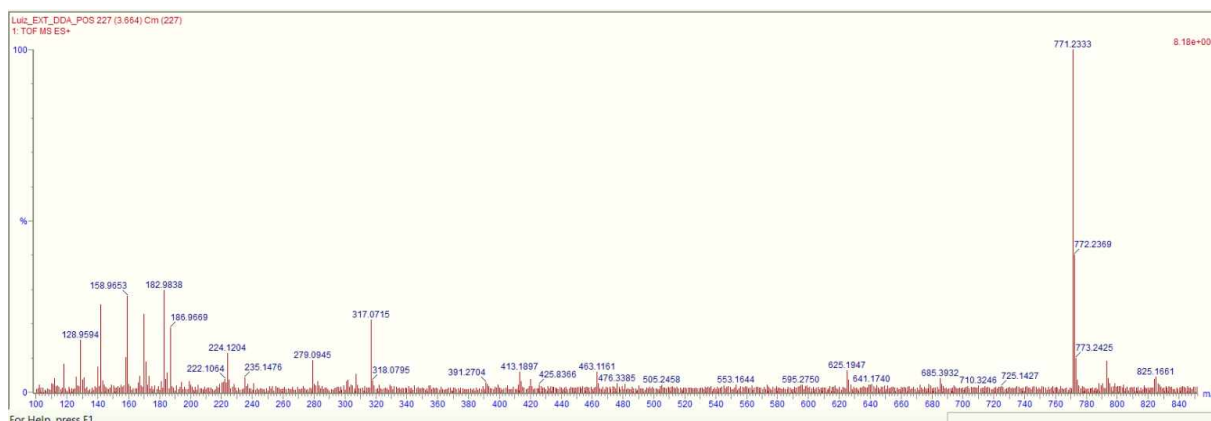


Fonte: Elaborado pelo autor.

O isorhamnetina-3-O-neohesperidósido (**68**), embora menos explorado, compartilha características com outros derivados de isoramnetina, destacando-se pela atividade antioxidante. Compostos dessa classe demonstraram capacidade de inibição da xantina oxidase e de neutralização de radicais superóxido, sugerindo papel relevante no controle de processos oxidativos (BOUHLEL et al., 2010; WANG et al., 2023).

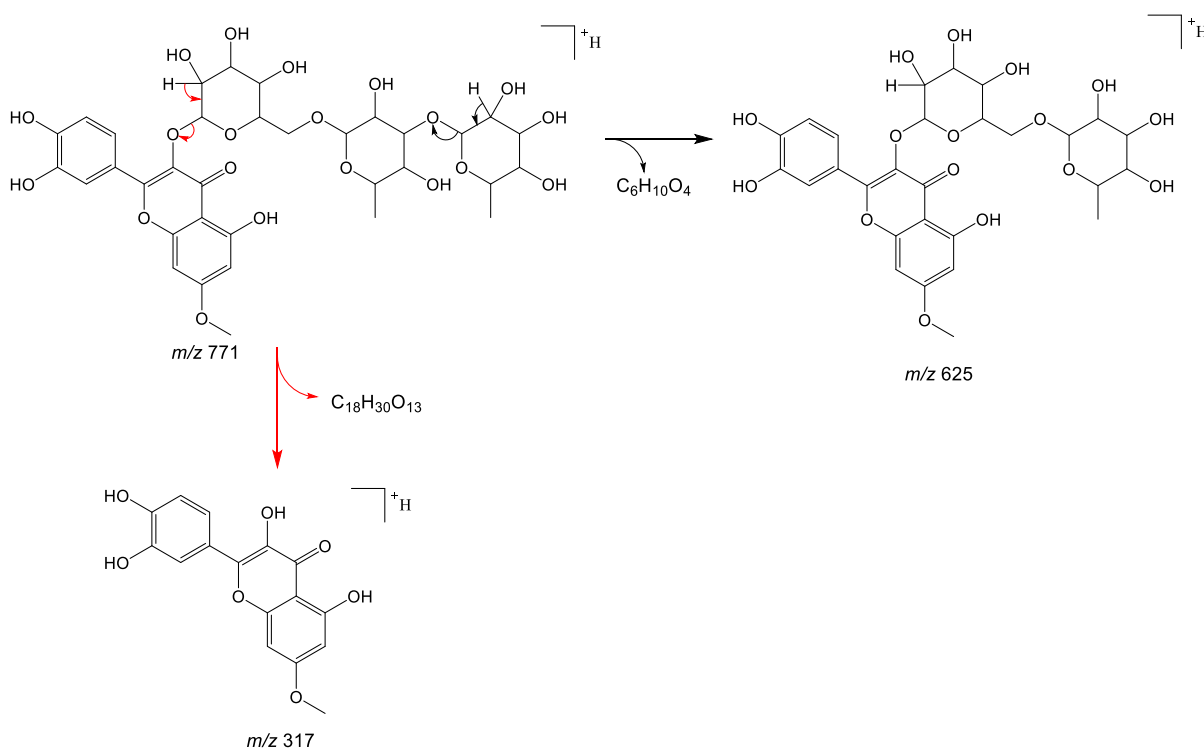
A substância **69**, anotada como 7-O-Methylquercetin-3-O-galactoside-6"-rhamnoside (Figura 67) apresentou sinal do íon molecular $[M+H]^+$ em m/z 771 (Figura 70). As fragmentações observadas em **69** são semelhantes às de **68** (Figura 71).

Figura 70. EM–IES alta resolução para a substância **69**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 71. Proposta de fragmentação da substância **69**.



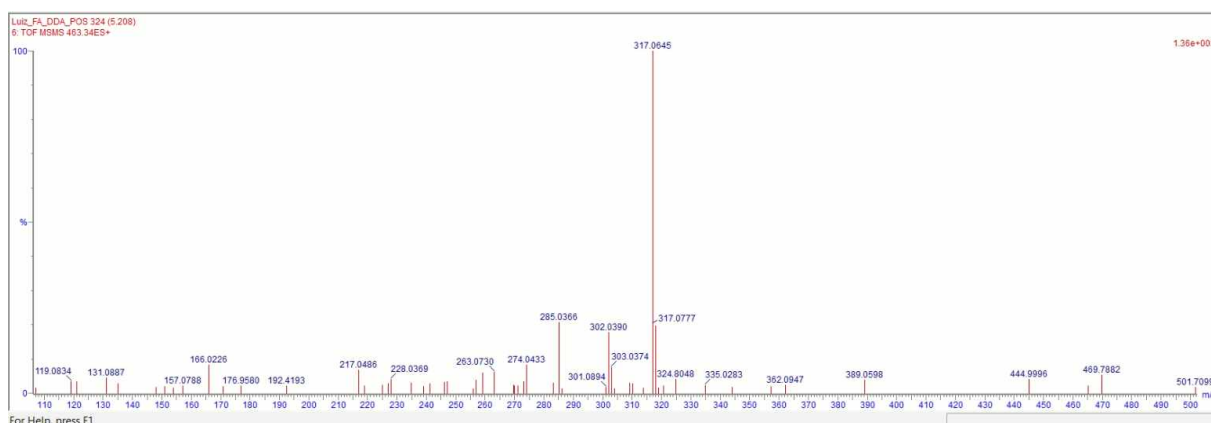
Fonte: Elaborado pelo autor.

O 7-O-metilquercetina-3-O-galactosídeo-6"-ramnosídeo (**69**) é um flavonoide altamente glicosilado e metoxilado. Apesar de escassos estudos específicos, sua estrutura sugere alta polaridade e solubilidade, características que favorecem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias semelhantes às de seus análogos. De forma semelhante, o composto **70**, uma flavona complexa glicosilada, ainda carece

de investigações individuais, mas compostos estruturalmente próximos apresentam reconhecida atividade antioxidante e neuroprotetora, devido à interação com vias de sinalização celular sensíveis ao estresse oxidativo.

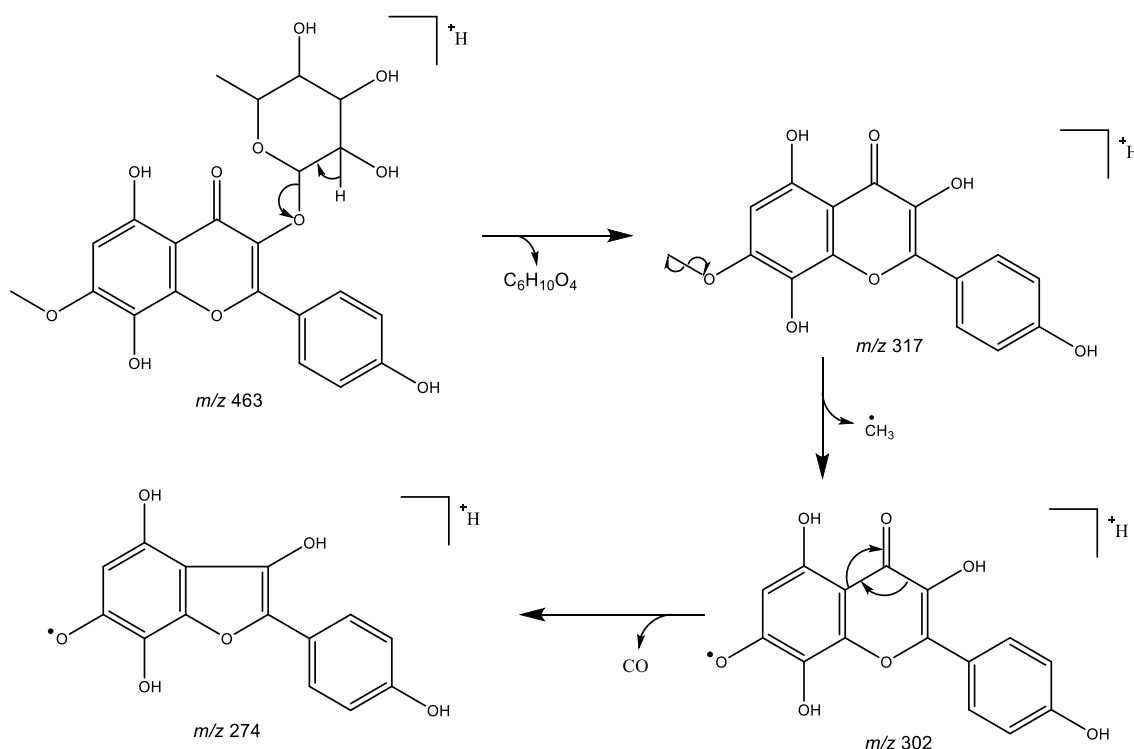
A substância **70**, anotada como 5,8-di-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-7-metoxi-3-((3,4,5-tri-hidroxi-6-metiltetrahydro-2H-pirano-2-il)oxi)-4H-cromeno-4-ona (Figura 67) apresentou sinal do íon molecular $[M+H]^+$ em m/z 463 (Figura 72). A fragmentação principal ocorre pela clivagem heterolítica do elo glicosídico, favorecida pela protonação no oxigênio, com perda neutra de $C_6H_{10}O_4$, formando íon em m/z 317, que aparece como pico base no espectro. A partir de m/z 317, observa-se desmetilação radicalar de um grupo metóxi (perda $\bullet CH_3$), gerando m/z 302 (DEMARQUE et al., 2016) Na sequência, ocorre perda de CO do esqueleto flavonoídico, produzindo m/z 274 (Figura 73).

Figura 72. EM-IES alta resolução para a substância **70**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

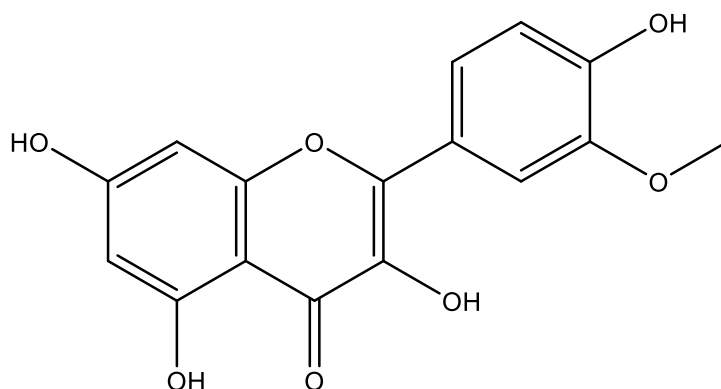
Figura 73. Proposta de fragmentação da substância **70**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

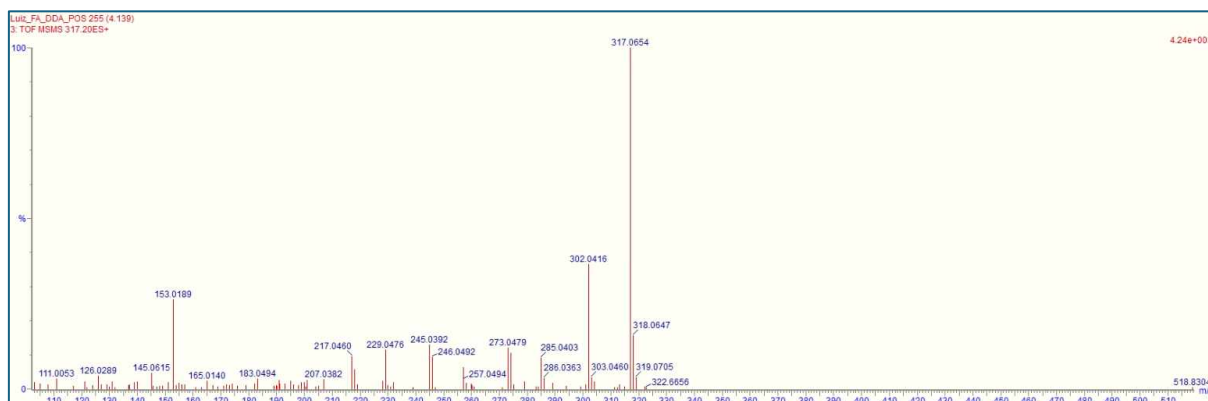
A substância **71**, anotada como Isorhamnetina (Figura 74) apresentou sinal do íon molecular $[M+H]^+$ em m/z 317 (Figura 75). A fragmentação de m/z 317 segue três rotas principais: (i) clivagem retro-Diels-Alder (RDA) do anel C, gerando os fragmentos complementares m/z 165 (íon do anel A) e m/z 153 (íon do anel B), este último estabilizado por ressonância do motivo acílio/benzóilo (setas vermelhas); (ii) desmetilação da metoxila do anel B, formando o íon m/z 302 (setas azuis); (iii) perda neutra de metanol ($-CH_3OH$) para formar m/z 285, seguida de descarbonilação ($-CO$) que leva a m/z 257 (setas pretas) (Figura 76).

Figura 74. Estrutura da substância **71**.



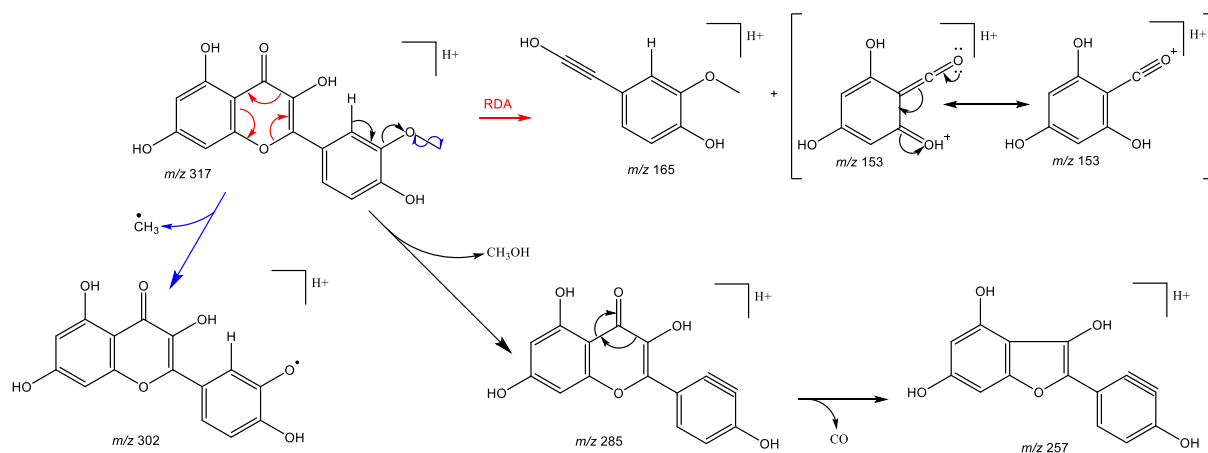
Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 75. EM-IES alta resolução para a substância **71**.



Fonte: Elaborado pelo autor – dados processados no MassLynx (Waters Corporation).

Figura 76. Proposta de fragmentação da substância **71**.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Isorhamnetina (**71**), diferentemente de suas formas glicosiladas, apresenta maior lipofilicidade e consegue interagir diretamente com membranas celulares (TARAHOVSKY et al., 2014). Esse flavonol metoxilado possui atividades antioxidante, anti-inflamatória, cardioprotetora, hepatoprotetora e antidiabética, já tendo sido descrito como regulador de vias redox e modulador da pressão arterial em modelos de hipertensão (IBARRA et al., 2002; POPIOLEK-KALISZ et al., 2022; CHEN et al., 2024).

As amidas aromáticas constituem uma classe de metabólitos caracterizados pela ligação entre um grupo amida ($-\text{CONH}-$ ou $-\text{CONR}-$) e um núcleo aromático. Essa estrutura confere às moléculas propriedades híbridas: de um lado, a estabilidade e as interações de hidrogênio conferidas pelo grupo amida; de outro, a capacidade de interações hidrofóbicas e π - π proporcionadas pelo anel aromático (WHEELER, 2013). Em plantas, são frequentemente reportadas como compostos de defesa, apresentando atividades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias, além de emergirem como candidatos no estudo da atividade citotóxica e antitumoral (ROUMANI et al., 2020; LIU et al., 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou de forma integrada o potencial citotóxico do extrato etanólico de *Cereus jamacaru* contra a linhagem de células de câncer colorretal HCT-116. A estratégia mais eficaz foi a priorização das frações apolares para guiar o isolamento dos compostos ativos. A combinação de diferentes técnicas analíticas, como a espectrometria de massas por CLUE–IES–QTOF–EM e CG–EM–IE 70 eV, foi crucial para mapear a composição química e associá-la aos perfis de bioatividade.

A IES forneceu cobertura a metabólitos pouco voláteis/termolábeis, permitindo registrar íons $[M-H]^-$ em modo negativo (típicos de ácidos graxos e fenólicos, com perdas CO_2/H_2O e clivagens acilato) e $[M+H]^+$ em modo positivo (para amidas, terpenoides e lipídios menos ácidos), o que favoreceu anotações prováveis e a agrupação por similaridade em redes moleculares. Complementarmente, a IE em CG–EM capturou voláteis e semi-voláteis, gerando espectros de fragmentação reproduzíveis e comparáveis a bibliotecas, úteis para ésteres/álcoois de cadeia longa, hidrocarbonetos e parte dos terpenoides. Essa complementaridade IES↔IE ampliou o espaço químico acessado e sustentou a convergência entre classe química e efeito biológico.

As frações mais ativas foram dominadas por ácidos graxos e seus derivados, além de terpenoides. Esses grupos, majoritariamente apolares, co-localizaram-se nos clusters de maior resposta citotóxica, sugerindo que interações com membrana, estresse lipídico e caminhos associados podem estar entre os mecanismos subjacentes. Observou-se ainda que subfracionamentos dessas matrizes mantiveram a potência, indicando a presença de alvos químicos concentrados passíveis de isolamento.

Tomadas em conjunto, as aquisições por CLUE–IES–QTOF–EM (modos positivo e negativo) e por CG–EM–IE 70 eV caracterizam o perfil químico de *C. jamacaru* como rico em lipídios alifáticos (ácidos graxos e seus ésteres) e terpenoides, com componentes minoritários (alcoóis/cetonas/aromáticos) distribuídos em menor extensão.

Em conclusão, *C. jamacaru* desponta como fonte promissora de agentes citotóxicos contra câncer colorretal (HCT-116). A sinergia entre análises

cromatográficas e espectrométricas por IES e IE permitiu vincular composição química e bioatividade com alta confiança.

REFERÊNCIAS

- ABUD, H. F. PEREIRA, M. S.; GONÇALVES, N. R.; PEREIRA, D. S.; BEZERRA, A. M. E. Germination and morphology of fruits, seeds and plants of *Cereus jamacaru* DC. **Journal of Seed Science**, v. 35, n. 3, p. 310–315, 2013.
<https://doi.org/10.1590/S2317-15372013000300006>
- ABURJAI, T.; HUDAID, M.; TAYYEM, R.; YOUSEF, M.; QISHAWI, M. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Ajloun Heights region. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 294–304, 2007.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.031>
- ADAMS, R. P. Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. **Allured Publishing Corporation**, 2007.
- AL-AREER, N. W.; AZZAM, K. M. A.; OMARI, R. H. A.; AL-DEEB, L. B.; NEGIM, E. Quantitative analysis of total phenolic and flavonoid compounds in diferente extracts from ginger plant (*Zingiber officinale*) and evaluation of their anticâncer effect against colorectal câncer cell lines. **Pharmacia**, v. 70, p. 905-919, 2023.
<https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e103936>
- ALBUQUERQUE-LIMA, S. DOMINGOS-MELO, A.; PINHEIRO, P. M.; NAVARRO, D. M. A. F.; TAYLOR, N. P.; ZAPPI, D. C.; MACHADO, I. C. The iconic cactus of the Caatinga dry forest, *Cereus jamacaru* (Cactaceae), has high sphingophily specialization and pollinator dependence. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, supl. 1, e20220460, 2023.
<https://doi.org/10.1590/0001-3765202320220460>
- ALENCAR, M. V. O. B.; ISLAM, M. T.; MATA, A. M. O. F.; Et al. Anticancer effects of phytol against Sarcoma (S-180) and Human Leukemic (HL-60) cancer cells. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 30, p. 80996-81007, 2023.
<https://doi.org/10.1007/s11356-023-28036-4>
- ALLEGRA, M.; DE CICCIO, P.; ERCOLANO, G.; ATTANZIO, A.; BUSÀ, R.; CIRINO, G.; TESORIENE, L.; LIVREA, M. A. Indicaxanthin from *Opuntia Ficus Indica* (L. Mill) impairs melanoma cell proliferation, invasiveness, and tumor progression. **Phytomedicine**, v. 50, p.19-24, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.171>
- ALNAHDI, A.; JOHN, A.; RAZA, H. Augmentation of Glucotoxicity, Oxidative Stress, Apoptosis and Mitochondrial Dysfunction in HepG2 Cells by Palmitic Acid. **Nutrients**, v. 11, p. 1979, 2019.
<https://doi.org/10.3390/nu11091979>
- ANTUNES-RICARDO, M.; URIBE, J. A. G.; VITELA, C. M.; SALDIVAR, S. O. S. Topical Anti-Inflammatory Effects of Isorhamnetin Glycosides Isolated from *Opuntia ficus-indica*. **Biomed Research International**, p. 847320, 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/847320>

ANYWAR, G. U. KAKUDIDI, E.; ORYEM-ORIGA, H.; SCHUBERT, A.; JASSOY, C. Cytotoxicity of medicinal plant species used by traditional healers in treating people suffering from HIV/AIDS in Uganda. *Frontiers in Toxicology*, v. 4, e832780, 2022. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.832780>

ARON, A. T.; GENTRY, E. C.; MCPHAIL, K. L.; NOTHIAS, L. F.; NOTHIAS-ESPOSITO, M.; BOUSLIMANI, A.; PETRAS, D.; GAUGLITZ, J. M.; SIKORA, N.; VARGAS, F.; VAN DER HOOFT, J. J. J.; ERNST, M.; KANG, K. B.; ACEVES, C. M.; CARABALLO-RODRÍGUEZ, A. M.; KOESTER, I.; WELDON, K. C.; BERTRAND, S.; ROULLIER, C.; SUN, K.; TEHAN, R. M.; BOYA P. C. A.; CHRISTIAN, M. H.; GUTIÉRREZ, M.; ULLOA, A. M.; MORA, J. A. T.; MOJICA-FLORES, R.; LAKEY-BEITIA, J.; VÁSQUEZ-CHAVES, V.; ZHANG, Y.; CALDERÓN, A. I.; TAYLER, K.; KEYZERS, R. A.; TUGIZIMANA, F.; NDLOVU, N.; AKSENOV, A. A.; JARMUSCH, A. K.; SCHMID, R.; TRUMAN, A. W.; BANDEIRA, N.; WANG, M.; DORRESTEIN, P. C. Reproducible molecular networking of untargeted mass spectrometry data using GNPS. *Nature Protocols*, v. 15, p. 1954-1991, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0317-5>

ATANASOV, A. G.; WALTENBERGER, B.; PFERSCHY-WENZING, E. M.; LINDER, T.; WAWROSCHE, C.; UHRIN, P.; TEMML, V.; WANG, L.; SCHWAIGER, S.; HEISS, E. H. ROLLINGER, J. M.; SCHUSTER, D.; BREUSS, J. M.; BOCHKOV, V.; MIHOVILOVIC, M. D.; KOPP, B.; BAUER, R.; DIRSCH, V. M.; STUPPNER, H. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnology Advances*, v. 38, n. 8, p. 1582–1614, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>

AWAD, A. B.; CHINNAM, M.; FINK, C. S.; BRADFORD, P. G. beta-Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine*, v. 14, n. 11, p. 747-754, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.01.003>

AWAD, A. B.; FINK, C. S. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *The Journal of Nutrition*, v. 130, n. 9, p. 2127-2130, 2000. <https://doi.org/10.1093/jn/130.9.2127>

AWAD, A. B.; FINK, C. S.; WILLIAMS, H.; KIM, U. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *European Journal of Cancer Prevention*, v. 10, n. 6, p. 507-513, 2001. <https://doi.org/10.1097/00008469-200112000-00005>

AWAD, A.; WILLIAMS, H.; FINK, C. S. Effect of phytosterols on cholesterol metabolism and MAP kinase in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 14, n. 2, p. 111-119, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00274-7](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00274-7)

AYDIN, H. H.; CELIK, H. A.; DEVECI, R.; KARACALI, S.; SAYDAM, G.; OMAI, S. B.; BATUR, Y. Induction of apoptosis by fatty acid ethyl esters in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology*, v. 43, n. 1, p. 139-145, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.09.003>

BAE, H.; PARK, S.; YANG, C.; SONG, G.; LIM, W. Disruption of Endoplasmic Reticulum and ROS Production in Human Ovarian Cancer by Campesterol. **Antioxidants (Basel)**, v. 10, n. 3, p. 379, 2021.
<https://doi.org/10.3390/antiox10030379>

BAKRIM, S.; OMARI, N. E.; HACHLAFI, N. E.; BAKRI, Y.; LEE, L. H.; BOUYAHYA, A. Dietary Phenolic Compounds as Anticancer Natural Drugs: Recent Update on Molecular Mechanisms and Clinical Trials. **Foods**, v. 11, n. 21, p. 3323, 2022.
<https://doi.org/10.3390/foods11213323>

BAO, X.; ZHANG, Y.; ZHANG, H.; XIA, L. Molecular Mechanism of β -Sitosterol and its Derivatives in Tumor Progression. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 926975, 2022.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.926975>

BATIBAY, G. S.; KARAOGLAN, G. K.; KOSE, G. G.; KAZANCIOGLU, E. O.; METIN, E.; KALINDEMIRTAS, F. D.; KURUCA, S. E.; ARSU, N. DNA groove Binder and significant cytotoxic activity on human colon cancer cells: Potential of a dimeric zinc (II) phthalocyanine derivative. **Biophysical Chemistry**, v. 295, p.106974, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.bpc.2023.106974>

BEVILAQUA, M. R. R.; SANTANA FILHO, A. P.; MANGOLIN, C. A.; OLIVEIRA, A. J. B.; MACHADO, M. F. P. S. Genetic and Chemical diversity in seeds of cactus mandacaru (*Cereus* sp.) from two edaphoclimatic regions contrasting. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 87, n. 2, p. 765-776, 2015.
<https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140029>

BEZERRA, J. D. P.; SANTOS, M. G. S.; BARBOSA, R. N.; SVEDESE, V. M.; LIMA, D. M. M.; FERNANDES, M. J. S.; GOMES, B. S.; PAIVA, L. M.; ALMEIDA-CORTEZ, J. S.; SOUZA-MOTTA, C. M. Fungal endophytes from cactus *Cereus jamacaru* in Brazilian tropical dry forest: a first study. **Symbiosis**, v. 60, p. 53-63, 2013.
<https://doi.org/10.1007/s13199-013-0243-1>

BIKKINA, S.; KAWAMURA, K.; MIYAZAKI, Y.; FU, P. High abundances of oxalic, azelaic, and glyoxylic acids and methylglyoxal in the open ocean with high biological activity: Implication for secondary OA formation from isoprene. **Geophysical Research Letters**, v. 41, n. 10, p. 3649-3657, 2014.
<https://doi.org/10.1002/2014GL059913>

BIZZO, H. R.; BRILHANTE, N. S.; NOLVACHAI, Y.; MARRIOTT, P. J. Use and abuse of retention indices in gas chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 1708, p. 464376, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2023.464376>

BOCIORT, F.; MACASOI, I. G.; MARCOVICI, I.; MOTOC, A.; GROSU, C.; PINZARU, I.; PETEAN, C.; AVRAM, S.; DEHELEAN, C. A. Investigation of Lupeol as Anti-Melanoma Agent: An In Vitro-In Ovo Perspective. **Current Oncology**, v. 28, n. 6, p. 5054-5066, 2021.
<https://doi.org/10.3390/currncol28060425>

BORCHARDT, J. K. The beginnings of drug therapy: ancient Mesopotamian medicine. **Drug News & Perspectives**, v. 15, n. 3, p. 187-192, 2002.
<https://doi.org/10.1358/dnp.2002.15.3.840015>

BOTELHO, C.; SOUSA, D. F.; QUERO, J.; BARBOSA, A. C.; GUEDES, C. T.; SAMPAIO, P.; YOLDI, M. J. R. Characterizing the phenolic composition and exploring the antioxidant, anti-cancer, and anti-inflammatory potential of medicinal plant infusions. **Pharmacological Research – Natural Products**. v. 8, p. 100304, 2025.
<https://doi.org/10.1016/j.prenap.2025.100304>

BOUHLEL, I.; LIMEM, I.; SKANDRANI, I.; et al. Assessment of isorhamnetin 3-O-neohesperidoside from *Acacia salicina*: protective effects toward oxidation damage and genotoxicity induced by aflatoxin B1 and nifuroxazide. **Journal of Applied Toxicology**, v. 30, n. 6, p. 551–558, 2010.
<https://doi.org/10.1002/jat.1525>

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**. *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>. Acesso em: 29 jul. 2025

BREETA, R. D. I. E.; GRACE, V. M. B.; WILSON, D. D. Methyl Palmitate—A suitable adjuvant for Sorafenib therapy to reduce in vivo toxicity and to enhance anti-cancer effects on hepatocellular carcinoma cells. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 128, n. 3, p. 366–378, 2021.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13525>

BRITO, A. F. S.; SOUZA, T. A.; PEREIRA, L. C. O.; DANTAS, C. A. G.; NASCIMENTO, Y. M.; AGRA, M. F.; LACERDA, A. V.; BRAZ FILHO, R.; SILVA, M. S.; TAVARES, J. F.; ABREU, L. S. Novel triterpene saponins from Mandacaru (*Cereus jamacaru*). **Revista Virtual de Química**, v. 15, n. 5, p. 864-871, 2023.
<https://doi.org/10.21577/1984-6835.20230018>

CALDAS, L. A.; SOARES, D. M. M.; MENOLLI JR, N.; STEVANI, C. V.; SARTORELLI, P. Metabolomics of the wild mushroom *Gymnopilus imperialis* (Agaricomycetes, Basidiomycota) by UHPLC-HRMS/MS analysis and molecular network. **Fungal Biology**, v. 126, n. 2, p. 132-138, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.funbio.2021.11.005>

CÂMARA, J. S.; PERESTRELO, R.; FERREIRA, R.; BERENGUER, C. V.; PEREIRA, J. A. M.; CASTILHO, P. C. **Molecules**, v. 29, n. 16, p. 3861, 2024.
<https://doi.org/10.3390/molecules29163861>

CANGA, I. VITA, P.; OLIVEIRA, A. I. *In vitro* cytotoxic activity of African plants: a review. **Molecules**, v. 27, n. 15, e4989, 2022.
<https://doi.org/10.3390/molecules27154989>

CARDOSO, P. S.; SILVA, I. N. B.; RIBEIRO, C. D. F.; OTERO, D. M. Nutritional and technological potential of cactus fruits insertion in human food. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 63, n. 19, p. 4035-4069, 2023.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1997906>

CARRIOT, N.; PAIX, B.; GREFF, S.; VIGUIER, B.; BRIAND, J. F.; CULIOLI, G. Integration of LC/MS-based molecular networking and classical phytochemical approach allows in-depth annotation of the metabolome of non-model organisms – The case study of the brown seaweed *Taonia atomaria*. **Talanta**, v. 225, p. 121925, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121925>

CARVALHO, K. S.; DA CRUZ, R. C. D.; DE SOUZA, I. A. Plant species from Brazilian Caatinga: a control alternative for *Aedes aegypti*. **Journal Of Asia-Pacific Entomology**, v. 26, n. 2, p.102051, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.aspen.2023.102051>

CHEN, Y.; MA, P.; BO, L.; LV, Y.; ZHOU, W.; ZHOU, R. Isorhamnetin alleviates symptoms and inhibits oxidative stress levels in rats with pulmonary arterial hypertension. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 27, n. 12, p. 1616-1623, 2024.
<https://doi.org/10.22038/ijbms.2024.75860.16421>

CHOI, J. M.; LEE, E. O.; LEE, H. J.; KIM, K. H.; AHN, K. S.; SHIM, B. S.; KIM, N. I.; SONG, M. C.; BAEK, N. I.; KIM, S. H. Identification of campesterol from *Chrysanthemum coronarium* L. and its antiangiogenic activities. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 10, p. 954-959, 2007.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2189>

CHOI, S.-S.; PARK, H.-R.; LEE, K.-A. A comparative study of rutin and rutin glycoside: antioxidant activity, anti-inflammatory effect, effect on platelet aggregation and blood coagulation. **Antioxidants**, v. 10, n. 11, p. 1696, 2021.
<https://doi.org/10.3390/antiox10111696>

CHOI, S. Y.; JEONG, B.; EUNYOUNG, M.; KWON, Y.; YANG, H. Simple identification of discriminative markers for four *Citrus* species using a combination of molecular networking and multivariate analysis. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 119, p. 105264, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2023.105264>

CHOO, C. Y.; CHAN, K. L.; SAM, T. W.; HITOTSUYABAGI, Y.; TAKEYA, K. The Cytotoxicity and Chemical Constituents of the Hexane Fraction of *Typhonium flagelliforme* (Araceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, n. 1, p. 129-131, 2001.
[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00274-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00274-4)

CHUDZIK, M.; KORZONEK-SZLACHETA, I.; KRÓL, W. Triterpenes as Potentially Cytotoxic Compounds. **Molecules**, v. 20, n. 1, p. 1610-1625.
<https://doi.org/10.3390/molecules20011610>

COLE, R. B. (ed.). *Electrospray and MALDI Mass Spectrometry: Fundamentals, Instrumentation, Practicalities, and Biological Applications*. 2. ed. **Hoboken: Wiley**, 2010.

<https://doi.org/10.1002/9780470588901>

DA SILVA, E. L.; MESQUITA, F. P.; RAMOS, I. N. F.; GOMES, C. B. S. M. R.; MOREIRA, C. S.; FERREIRA, V. F.; ROCHA, D. R.; BAHIA, M. O.; NUNES, C. A. M.; SOUZA, C. R. T.; BURBANO, R. M. R.; MONTENEGRO, R. C. Antitumoral effect of novel synthetic 8-hydroxy-2-((4-nitrophenyl)thio) naphthalene-1,4-dione (CNN16) *via* ROS-mediated DNA damage, apoptosis and anti-migratory effect in colon cancer cell line. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 456, p. 116256, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116256>

DAI, J.; MUMPER, R. J. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. **Molecules**, v. 15, n. 10, p. 7313-7352, 2010.

<https://doi.org/10.3390/molecules15107313>

DAS, U. N. Saturated Fatty Acids, MUFAs and PUFAs Regulate Ferroptosis. **Cell Chemical Biology**, v. 26, n. 3, p. 309–311, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.03.001>

DA-SILVA, J. R.; LIMA, L. C.; FERNANDES, G.; RIBEIRO FILHO, N.; MADRUGA, M. S.; LIMA, M. S.; MUNIZ, M. B. Mandacaru fruit Pulp (*Cereus jamacaru* D.C.) as an adjunct and its influence on beer Properties. **Food Chemistry**, v. 406, p. 135066, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135066>

DAVET, A.; VIRTUOSO, S.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, M. D.; OLIVEIRA, A. B.; MIGUEL, O. G. Atividade antibacteriana de *Cereus jamacaru* DC, Cactaceae, **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, p. 561–564, 2009.

<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000400009>

DE ALBUQUERQUE, U. P.; DE MEDEIROS, P. M.; DE ALMEIDA, A. L. S.; MONTEIRO, J. M.; LINS NETO, E. M. F.; DE MELO, J. G.; DOS SANTOS, J. M. Medicinal plants of the *caatinga* (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325–354, 2007.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.017>

DE LIMA, A. A.; VIANA, M. D. M.; SILVA NETO, G. J.; SILVA, S. M. A.; BEZERRA, P. H. S.; QUEIROZ, A. C.; MOREIRA, M. S. A.; LAURIA, P. S. S.; CAMPESATO, E. A. Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities of aqueous and ethanolic extracts from *Cereus jamacaru* DC. (Cactaceae). **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 67, p. e24240230, 2024.

<https://doi.org/10.1590/1678-4324-2024240230>

DE MEDEIROS, I. U.; DE MEDEIROS, R. A.; BORTOLIN, R. H.; QUEIROZ, F. M.; SILBIGER, V. N.; PFLUGMACHER, S.; SCHWARZ, A. Genotoxicity and pharmacokinetic characterization of *Cereus jamacaru* ethanolic extract in rats. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 1, p. BSR20180672, 2019.

<https://doi.org/10.1042/BSR20180672>

DEMARQUE, D. P.; CROTTI, A. E. M.; VESSECCHI, R.; LOPES, J. L. C.; LOPES, N. P. Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: an importante tool for the structural elucidation and carактерization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, v, 33, p. 432-455, 2016.
<https://doi.org/10.1039/C5NP00073D>

DIAS, M. C.; ZIDANES, U. L.; MASCARENHAS, A. R. P.; SETTER, C.; SCATOLINO, M. V.; MARTINS, M. A.; MORI, F. A.; BELGACEM, M. N.; TONOLI, G. H. D.; FERREIRA, S. R. Mandacaru cactus as a source of nanofibrillated cellulose for nanopaper production. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 235, p. 123850, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123850>

DITTY, M. J.; EZHILARASAN, D. β -sitosterol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line. **Avicenna J Phytomed**, v. 11, n. 6, p 541-550, 2021.
<https://doi.org/10.22038/AJP.2021.17746>

DOMITROVIĆ, R.; JAKOVAC, H.; MARCHESI, V. V.; KNEZEVIC, S. V.; CVIJANOVIC, O.; TADIC, Z.; ROMIC, Z.; RAHELIC, D. Differential hepatoprotective mechanisms of rutin and quercetin in CCl₄-intoxicated BALB/cN mice. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 33, p. 1260–1270, 2012.
<https://doi.org/10.1038/aps.2012.62>

DOS SANTOS, J. F.; GONÇALVES, J. L. C.; DE JESUS, R. A.; NOGUEIRA, P. C. L.; SCHER, R.; DE OLIVEIRA JUNIOR, A. M.; MOREIRA, J. J. S. Bioactive profile of mandacaru fruits and cytotoxicity Against the L929 cell line. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 15, n. 5, p. 215-225, 2021.
<https://doi.org/10.5897/JMPR2020.7060>

DUAN. X. Y.; GUO, K. Y.; LV, D. J.; MEI, Q. R.; ZHANG, M. D. Terpenes Isolated From *Polyalthia simiarum* and Their Cytotoxic Activities. **Fitoterapia**, v. 147, p. 104734, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104734>

DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer immunoediting. **Annual Review of Immunology**, v. 22, p. 329-360, 2004.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>

DUTRA, I. M. G.; ALVES, M. A. F.; MOURA, R. L.; PEREIRA, D. E.; SÁ, L. G. C. S.; NASCIMENTO, Y. M.; SILVA, E. F.; SILVA, A. L.; SILVA, M. S.; TAVARES, J. F.; MARTINS, A. C. S.; OLIVEIRA, M. E. G.; VIERA, V. B.; FREITAS, J. C. R.; AQUINO, J. S.; SOARES, J. K. B. Metabolomic analysis reveals changes in the sérum lipoproteins of Young rats that consumed goat yogurt added with *Cereus jamacaru* DC. **Food Bioscience**, v. 58, p. 103648, 2024.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.103648>

DUTRA, J. C. V.; DE OLIVEIRA, J. B.; DOS SANTOS, V. S.; PEREIRA, P. R. C.; FERREIRA, J. M.; BATITUCCI, M. D. P. Fruiting increases total content of flavonoids and antiproliferative effects of *Cereus jamacaru* DC cladodes in sarcoma 180 cells *in vitro*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9, n. 2, p. 66-72, 2019. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.250857>

DUTRA, J. C. V.; FERREIRA, J. M.; PEREIRA, P. R. C.; DE OLIVEIRA, J. B. H.; GERVÁSIO, S. V.; XAVIER, M. B.; DA MOTA, M. M.; DA LUZ, A. C.; PRETTI, I. R.; FRANÇA, H. S.; JAMAL, C. M.; BATITUCCI, M. C. P. *Cereus Jamacaru* D.C. Hydroalcoholic Extract Promotes Anti-Cytotoxic and Antitumor Activity. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 4, p. 1-18, 2018. <https://doi.org/10.3390/ph11040130>

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>

EISPOVICH, A. L.; KANAKOV, E. A.; CHARYKOVA, T. A.; OTOPKOVA, K. V.; SMIRNOV, M. A.; MITYUKOVA, Y. A.; BELOUSOV, A. S. A Comprehensive Study on Physicochemical Properties of Fatty Acid Esters Derived from Different Vegetable Oils and Alcohols and Their Potential Application. **Energies**, v. 17, n. 24, p. 6407, 2024. <https://doi.org/10.3390/en17246407>

ERNST, M.; KANG, K. B.; RODRIGUEZ, A. M. C.; NOTHIAS, L. F.; WANDY, J.; CHEN, C.; MINGXUN, W.; ROGERS, S.; MENEMA, M. H.; DORRESTEIN, P. C.; VAN DER HOOFT, J. J. J. MolNetEnhancer: Enhanced Molecular Networks by Integrating Metabolome Mining and Annotation Tools. **Metabolites**, v. 9, p. 1-25, 2019. <https://doi.org/10.1101/654459>

FOX RAMOS, A. E.; ALCOVER, C.; EVANNO, L.; MACIUK, A.; LITAUDON, M.; DUPLAIS, C.; BERNADAT, G.; GALLARD, J.-F.; JULLIAN, J.-C.; MOURAY, E.; GRELLIER, P.; LOISEAU, P. M.; POMEL, S.; POUPON, E.; CHAMPY, P.; BENIDDIR, M. A. Revisiting Previously Investigated Plants: A Molecular Networking-Based Study of *Geissospermum laeve*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 4, p. 1007–1014, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b01013>

FUNDAÇÃO DO CÂNCER. Casos de câncer colorretal devem aumentar 21% no Brasil até 2040. *Agência Brasil*, 25 mar. 2025. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2025-03/casos-de-cancer-colorretal-devem-aumentar-21-no-brasil-ate-2040>. Acesso em: 29 jul. 2025.

GANESHPURKAR, A.; SALUJA, A. K. The pharmacological potential of rutin. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 2, p. 149–164, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>

GAO, X.; WANG, C.; CHEN, Z.; CHEN, Y.; SANTHANAM, R. K.; XUE, Z.; MA, Q.; GUO, Q.; LIU, W.; ZHANG, M.; CHEN, H. Effects of N-trans-feruloyltyramine isolated from laba garlic on antioxidant, cytotoxic activities and H₂O₂-induced oxidative damage in HepG2 and L02 cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 130, p. 130-141, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.021>

GE, Y.; PALANISAMY, S.; KWON, M. H.; KOU, F.; UTHAMAPRYA, R. A.; LEE, D. J.; JEONG, D.; BAO, H.; YOU, S. G. *Angelica gigas polysaccharide* induces CR3-mediated macrophage activation and the cytotoxicity of natural killer cells Against HCT-116 cells via NF- κ B and MAPK signaling pathways. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 263, p. 130320, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130320>

GEORGIN, J.; FRANCO, D.; DRUMM, F. C.; GRASSI, P.; SCHADECK NETO, M.; ALLASIA, D.; DOTTO, G. L. Powdered biosorbent from the mandacaru cactus (*Cereus jamacaru*) for discontinuous and continuous removal of basic fuchsin from aqueous solutions. **Powder Technology**, v. 364, p. 584–592, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.01.064>

GHAREED, M. A.; TAMMAM, M. A.; EL-DEMERDASH, A.; ATANASOV, A. G. Insights about clinically approved and preclinically investigated marine natural products. **Current Research in Biotechnology**, v. 2, p. 88–102, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2020.09.001>

GRALL, A.; LEONARD, C.; SACKS, R. Peak capacity, peak-capacity production rate, and boiling point resolution for temperature-programmed GC with very high programming rates. **Analytical Chemistry**, v. 72, n. 3, p. 591-598, 2000.

<https://doi.org/10.1021/ac9911802>

GREENBERG, S. A.; MOAYEDI, Y.; JENKINS, B. A.; OWENS, D. M.; LUMPKIN, E. A.; 524 Antitumor activity of camphor oil in non-melanoma skin cancer and its effects on keratinocyte homeostasis. **Pharmacology & Drug Development**, v. 136, n. 5, p. S96, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.02.562>

GUIMARÃES, J. M. R.; SANTOS, L. G. P.; ARAUJO, A. M. S.; ALMEIDA, W. A.; SILVA, L. Q. M.; AGUIAR, J. C. R. O. F.; SILVA, E. O.; NOVA, I. C. V.; SIQUEIRA, A. B. S.; CORREIA, M. T. S.; PAIVA, P. M. G.; NAVARRO, D. M. A. F.; NETO, P. J. R.; NAPOLEÃO, T. H.; ALES, J. O.; PONTUAL, E. V. Investigation of *Cereus jamacaru* DC. Cladode extract for Chemical composition and effects Against pathogenic bacteria and *Aedes aegypti* L. larvae. **South African Journal of Botany**, v. 183, p. 33-41, 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2025.05.013>

GUO, L. Q.; ZHOU, L.; LI, S. N.; BAI, J.; SHI, L. L.; HUA, F.; ZHOU, P. Integrating network pharmacology and *in vivo* model to reveal the cardiovascular protective effects of kaempferol-3- O-rutinoside on heart failure. **Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia)**, v. 75, n. 1, p. 119-132, 2025.

<https://doi.org/10.2478/acph-2025-0001>

HAN, K.; LI, J.; YIN, S.; HU, H.; ZHAO, C. Medium-Chain Fatty Acids Selectively Sensitize Cancer Cells to Ferroptosis by Inducing CD36 and ACSL4. **Nutrients**, v. 17, n. 5, p. 794, 2025.

<https://doi.org/10.3390/nu17050794>

HE, Y.; LIU, F.; ZHANG, L.; WU, Y.; HU, B.; ZHANG, Y.; LI, Y.; LIU, H. Growth inhibition and apoptosis induced by lupeol, a dietary triterpene, in human hepatocellular carcinoma cells. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, n. 4, p. 517-522, 2011.

<https://doi.org/10.1248/bpb.34.517>

HEENA, KAUSHAL, S.; KALIA, A.; PANWAR, H.; KAUR, V. Unraveling the Chemical Composition, Antibacterial, Antioxidant and Cytotoxic Potential of *Citrus reticulata* Blanco Dropped Fruit Extracts. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 57, p. 103104, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.bcab.2024.103104>

HENRIKSEN, T.; JUHLER, R. K.; SVENSMARK, B.; CECH, N. B. The relative influences of acidity and polarity on responsiveness of small organic molecules to analysis with negative ion electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 16, n. 4, p. 446–455, 2005.

<https://doi.org/10.1016/j.jasms.2004.11.021>

HU, J.; QI, Q.; ZHU, Y.; WEN, C.; OLATUNJI, O. J.; JAYEOYE, T. J.; EZE, F. N. Unveiling the Anticancer, Antimicrobial, Antioxidative Properties, and UPLC-ESI-QTOF-MS/ GC–MS Metabolite Profile of the Lipophilic Extract of Siam Weed (*Chromolaena odorata*). **Arabian Journal of Chemistry**, v. 16, p. 104834, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104834>

HU, Y. L.; WANG, X. B.; CHEN, D. D.; GUO, X. J.; YANG, Q. J.; DONG, L. H.; CHENG, L. Germanicol induces selective growth inhibitory effects in human colon HCT-116 and HT29 cancer cells through induction of apoptosis, cell cycle arrest and inhibition of cell migration. **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 21, n. 3, p. 626-632, 2016.

HUANG, X. M.; YANG, Z. J.; XIE, Q.; ZHANG, Z. K.; ZHANG, H.; MA, J. Y. Natural products for treating colorectal cancer: A mechanistic review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 117, p. 109142, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109142>

HUANG, Y.; AN, M.; FANG, A.; OLATUNJI, O. J.; EZE, F. N. Antiproliferative Activities of the Lipophilic Fraction of *Eucalyptus camaldulensis* against MCF-7 Breast Cancer Cells, UPLC-ESI-QTOF-MS Metabolite Profile, and Antioxidative Functions. **ACS Omega**, v. 7, n. 31, p. 27369-27381, 2022.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02389>

HWANG, Y. J.; LEE, E. J.; KIM, H. R.; HWANG, K. A. *In vitro* antioxidant and anticancer effects of solvent fractions from *prunella vulgaris* var. *lilacina*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 310, p. 1-9, 2013.

<https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-310>

IARC – International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: World Health Organization; 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.

IBARRA, M.; PÉREZ-VIZCAÍNO, F.; COGOLLUDO, A.; DUARTE, J.; ZARAGOZÁ-ARNÁEZ, F.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. G.; TAMARGO, J. Cardiovascular Effects of Isorhamnetin and Quercetin in Isolated Rat and Porcine Vascular Smooth Muscle and Isolated Rat Atria. **Planta Medica**, v. 68, n. 4, p. 307-310, 2002. <https://doi.org/10.1055/s-2002-26752>

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Coordenação de Recursos Naturais e Estudos Ambientais (CRNA). *Biomass e sistema costeiro-marinho do Brasil: compatível com a escala 1:250 000*. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101676.pdf>. Acesso em: 17 set. 2025.

INSTITUTO DE ESTUDOS DE SAÚDE SUPLEMENTAR (IESS). Estudo do IESS identifica crescimento de 80,3% de casos de câncer colorretal no Brasil. São Paulo, 27 mar. 2025. Disponível em: <https://www.iess.org.br/press-release/estudo-do-iess-identifica-crescimento-de-803-de-casos-de-cancer-colorretal-no-brasil>. Acesso em: 29 jul. 2025.

INSTITUTO ONCOGUIA. Câncer colorretal: desafios e prioridades para enfrentar as desigualdades no acesso. São Paulo, 2025. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-colorretal-desafios-e-prioridades-para-enfrentar-as-desigualdades-no-acesso/16599/1371>. Acesso em: 29 jul. 2025.

ISLAM, M. R.; AKASH, S.; RAHMAN, M. M.; NOWRIN, F. T.; AKTER, T.; SHOHAG, S.; RAUF, A.; ALJOHANI, A. S. M.; GANDARA, J. S. Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. **Chemico-Biological Interactions**, v. 368, p. 110170, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110170>

ISLAM, M. T.; ALI, E. S.; UDDIN, S. J.; SHAW, S.; ISLAM, M. A.; AHMED, M. I.; SHILL, M. C.; KARMAKAR, U. K.; YARLA, N. S.; KHAN, I. N.; BILLAH, M. M. PIECZYNSKA, M. D. ZENGİN, G.; MALAINER, C. NICOLETTI, F.; GULEI, D.; BERINDAN-NEAGOE, I.; APOSTOLOV, A.; BANACH, M.; YEUNG, A. W. K.; EL-DEMERDASH, A.; XIAO, J.; DEY, P.; YELE, S.; JÓŻWIK, A.; STRZAŁKOWSKA, N.; MARCHEWKA, J.; RENGASAMY, K. R. R.; HORBAŃCZUK, J.; KAMAL, M. A.; MUBARAK, M. S.; MISHRA, S. K.; SHILPI, J. A.; ATANASOV, A. G. Phytol: A review of biomedical activities. **Food and Chemical Toxicology**, v. 121, p. 82-94, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>

ISLAM, M. T.; QUISPE, C.; HERRERA-BRAVO, J.; RAHAMAN, M. M.; HOSSAIN, R.; SARKAR, C.; RAIHAN, M. A.; CHOWDHURY, M. M.; UDDIN, S. J.; SHILPI, J. A.; SOUSA, J. M. C.; MELO-CAVALCANTE, A. A. C.; MUBARAK, M. S.; SHARIFI-RAD, J. CALINA, D. Activities and Molecular Mechanisms of Diterpenes, Diterpenoids, and Their Derivatives in Rheumatoid Arthritis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 4787643, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4787643>

JAKOVLJEVIĆ, M. R.; MILUTINOVIC, M.; DJURDJEVIC, P.; TODOROVIC, Z.; STANKOVIC, M.; DJORDJEVIC, O. M. Cytotoxic and apoptotic activity of acetone and aqueous *Artemisia vulgaris* L. and *Artemisia alba* Turra extracts on colorectal cancer cells. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 57, p. 102204, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2022.102204>

JIA, M.; WANG, Y.; WANG, J.; QIN, D.; WANG, M.; CHAI, L.; FU, Y.; ZHAO, C.; GAO, C.; JIA, J.; ZHAO, W. Myristic acid as a checkpoint to regulate STING-dependent autophagy and interferon responses by promoting N-myristoylation. **Nature communications**, v. 14, n. 660 p. 660, 2023.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36332-3>

JIANG, S.; MA, L.; HUANG, T.; WANG, T.; ZHOU, F.; LIU, X. Azelaic acid attenuates CCL2/CCR2 axis-mediated skin trafficking of acute myeloid leukemia cells through NF- κ B/MAPK signaling modulation in keratinocytes. **BMC Cancer**, v. 25, n. 1250, p. 1250, 2025.
<https://doi.org/10.1186/s12885-025-14648-1>

JUSTINO, S. T. P.; PAGANINI, E. A. L.; SILVA, R. B.; SILVA, R. P. S.; ZABOTO, A. R.; RODER, L. R. Spatial-temporal analysis of vegetation cover and soil degradation from Landsat time-series – A case study in the Caatinga, Brazil. **Journal of South American Earth Sciences**, v. 160, p. 105528, 2025.
<https://doi.org/10.1016/j.jsames.2025.105528>

KAJSIK, M.; CHOVANCOVA, B.; LISKOVA, V.; BABULA, P.; KRIZANOVA, O. Slow sulfide donor GYY4137 potentiates effect of paclitaxel on colorectal carcinoma cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 922, p. 174875, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174875>

KANGSAMAKSIN, T.; CHAITHONGYOY, S.; WOOTTHICHAIRANGSAN, C.; HANCHAINA, R. Lupeol and stigmasterol suppress tumor angiogenesis and inhibit cholangiocarcinoma growth in mice via downregulation of tumor necrosis factor- α . **PLoS ONE**, v. 12, n. 12, p. e0189628, 2017.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189628>

KEBARLE, P.; VERKERK, U. H. Electrospray: from ions in solution to ions in the gas phase, what we know now. **Mass spectrometry reviews**, v. 28, n. 6, p. 898-917, 2009.
<https://doi.org/10.1002/mas.20247>

KHAJA, U. M.; JABEEN, F.; AHMED, M.; RAFIQ, A.; ANSAR, R.; JAVAID, K.; CHOPRA, C.; SINGH, R.; GANIE, S. A. Studies on the ameliorative potential of *Rheum webbianum* rhizome extracts on 1,2-dimethylhydrazine (DMH) induced colorectal cancer and associated hepatic and haematological abnormalities in swiss albino rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 335, p. 118652, 2024.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118652>

KHANAM, S.; MISHRA, P.; FARUQUI, T.; ALAM, P.; ALBALAWI, T.; SIDDIQUI, F.; RAFI, Z.; KHAN, S. Plant-based secondary metabolites as natural remedies: a comprehensive review on terpenes and their therapeutic applications. **Front Pharmacol**, v. 16, p. 1587215, 2025.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1587215>

KHODAVIRDIPOUR, A.; HADDADI, F.; NEJAD, H. R.; SHIRI, Y.; TILAK, V. P. *In vitro* evaluation of pro-apoptotic and anti-metastatic activity of *Oliveria decumbens* vent. Extract, na endemic Persian medicinal plant, on HT-29 colorectal cancer cell line. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 54, p. 102939, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102939>

KHWAZA, V.; OYEDEJI, O. O.; ADERIBIGBE, B. A. Ursolic Acid-Based Derivatives as Potential Anti-Cancer Agents: An Update. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 21, n. 16, p. 5920, 2020.
<https://doi.org/10.3390/ijms21165920>

KIM, T. H.; KU, S. K.; BAE, J. S. Anti-inflammatory activities of isorhamnetin-3-O-galactoside against HMGB1-induced inflammatory responses in both HUVECs and CLP-induced septic mice. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 114, n. 2, p. 336-345, 2013.
<https://doi.org/10.1002/jcb.24361>

KOUNDUROS, N.; POULOGIANNIS, G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. **British Journal of Cancer**, v. 122, p. 4-22, 2020.
<https://doi.org/10.1038/s41416-019-0650-z>

KUANG, H.; SUN, X.; LIU, Y.; TANG, M.; SHI, Y.; LIM R.; XIAO, G.; KANG, J.; WANG, F.; PENG, K.; XU, H.; ZHOU, F. Palmitic acid-induced ferroptosis via CD36 activates ER stress to break calcium-iron balance in colon cancer cells. **The FEBS Journal**, v. 290, n. 14, p. 3664-3687, 2023.
<https://doi.org/10.1111/febs.16772>

KUMAR, D.; GAUTAM, N.; ALNOUTI, Y. Analyte recovery in LC–MS/MS bioanalysis: an old issue revisited. **Analytica Chimica Acta**, v. 1198, e339512, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339512>

LI, D. Z.; FU, Z. D.; LIU, H. Y.; PAN, X. D. Facile Synthesis and Cytotoxicity of Substituted Uracil-1'(N)-acetic Acid and 4-pyridone-1'(N)-acetic Acid Esters of 20(S)-camptothecins. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 26, p. 259-268, 2024.
<https://doi.org/10.1080/10286020.2023.2300374>

LI, M.; TAO, H. Enhancing structural diversity of terpenoids by multisubstrate terpene synthases. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 20, p. 959–972, 2024.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.20.86>

LIIGAND, P.; KAUPMEES, K.; HAAV, K.; LIIGAND, J.; LEITO, I.; GIROD, M.; ANTOINE, R.; KRUIVE, A. Think Negative: Finding the Best Electrospray Ionization/MS Mode for Your Analyte. **Analytical Chemistry**, v. 89, n. 11, p. 5665-5668, 2017.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b00096>

LIN, D.; XIAO, M.; ZHAO, J.; LI, Z.; XING, B.; LI, X.; KONG, M.; LI, L.; ZHANG, Q.; LIU, Y.; CHEN, H.; QIN, W.; WU, H.; CHEN, S. Na Overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. **Molecules**, v. 21, n. 10, p. 1374, 2016.
<https://doi.org/10.3390/molecules21101374>

LITVINOV, D.; SELVARAJAN, K.; GARELNABI, M.; BROPHY, L.; PARTHASARATHY, S. Anti-Atherosclerotic Actions of Azelaic acid, an End Product of Linoleic Acid Peroxidation, in Mice. **Atherosclerosis**, v. 209, n. 2, p. 449-454, 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.076>

LIU, S.; JIANG, J.; MA, Z.; XIAO, M.; YANG, L.; TIAN, B.; YU, Y.; BI, C.; FANG, A.; YANG, Y. The Role of Hydroxycinnamic Acid Amide Pathway in Plant Immunity. **Frontiers in Plant Science**, v. 13, p. 922119, 2022.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2022.922119>

LORENTE-CEBRIÁN, S.; COSTA, A. G. V.; RIVAS, J. A. C.; CASTRO, M.; MAINAR, J. M. A.; GONI, S.; REMÓN, S.; ARANAZ, P.; LÓPEZ, V.; BURRIEL, I. M.; MILAGRO, F. I. Phenolic compounds and epigenetic mechanisms regulating gene expression: effects on human health. **Journal of Physiology and Biochemistry**, 2025.
<https://doi.org/10.1007/s13105-025-01105-7>

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil. **Nova Odessa: Plantarum**, 2002. v. 3, p. 184.

LOWENTHAL, R.; TAYLOR, M.; GIDDEN, J. A.; HEFLIN, B.; LAY JR, J. O.; AVARITT, N.; TACKETT, A. J.; URBANIAK, A. The Mycelium of the *Trametes versicolor* Synn. *Coriolus versicolor* (Turkey tail mushroom) Exhibit Anti melanoma Activity in Vitro, **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 161, p. 114424, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114424>

LU, T.; NIE, L.; TANG, D.; BOZOROV, K.; ZHAO, J.; AISA, H. A. Synthesis of Tricyclic Pyrazolopyrimidine Arylidene Ester Derivatives and Their Cytotoxic and Molecular Docking Evaluations. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 61, n. 4, p. 651-668, 2024.
<https://doi.org/10.1002/jhet.4791>

LUNA, E. M.; LOPES, H. T. O.; RODRIGUES, F. A. A.; COUTINHO, H. D. M.; DE OLIVEIRA, L. C. C. Antioxidant potential of the Caatinga flora. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 2, p. 100240, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100240>

LUNA, M. S. M.; DE PAULA, R. A.; COSTA, R. M. P. B.; DOS ANJOS, J. V.; DA SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S. Bioprospection of *libididia férrea* var. *férrea*: Phytochemical Properties and antibacterial activity. **South African Journal of botany**, v. 130, p. 103-108, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.12.013>

MA, Y.; LIU, Y.; SUN, A.; DU, Y.; YE, M.; PU, X.; QI, X. Intestinal absorption and neuroprotective effects of kaempferol-3-O-rutinoside. **RSC Advances**, v. 7, p. 31408-31416, 2017.

<https://doi.org/10.1039/C7RA05415G>

MAIN, A.; FULLER, W. Protein S-Palmitoylation: advances and challenges in studying a therapeutically important lipid modification. **The FEBS Journal**, v. 289, n. 4, p. 861-882, 2022.

<https://doi.org/10.1111/febs.15781>

MAJUMDER, R.; BANERJE, S.; MANDAL, M.; PATRA, S.; DAS, S.; MANDAL, M. A Virtual Drug Discovery Screening Illuminates Campesterol as a Potent Estrogen Receptor Alpha Inhibitor in Breast Cancer. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 12, p. 10321-10335, 2024.

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00766>

MALMIR, S.; EBRAHIMI, A.; MAHJOUBI, F. Effect of ginger extracts on colorectal cancer HCT-116 cell line in the expression of MMP-2 and KRAS. **Gene Reports**, v. 21, p. 100824, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100824>

MANSOUR, H. M. M.; SHEHATA, M. G.; DARWISH, A. M. G.; HAFEZ, E. E.; SAMY, M. A.; ABDELMOTILIB, N. M.; ABDO, E. M. Antioxidant and anti-cancer potentials of Ag green-synthesized and encapsulated olive leaves particles on HCT-116 cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 278, p. 134776, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134776>

MARQUES, D. M.; ROCHA, J. F.; DE ALMEIDA, T. S.; MOTA, E. F. Essential Oils Of Caatinga Plants With Deletary For *Aedes Aegypti*: A review. **South African Journal of Botany**, v. 143, p. 69-78, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.08.004>

MARTINS, A. C. S.; MEDEIROS, G. K. V. V.; OLIVEIRA, S. P. A.; ALBUQUERQUE, T. M. R.; SAMPAIO, K. B.; LIMA, M. S.; NASCIMENTO, Y. M.; SILVA, E. F.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; SOUZA, E. L.; OLIVEIRA, M. E. G. Unrevealing the in vitro impacts of *Cereus jamacaru* DC. Cladodes flour on potentially probiotic strains, selected bacterial populations, and metabolic activity of human intestinal microbiota. **Food Research International**, v. 174, p. 113658, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113658>

MARTINS, A. C. S.; MEDEIROS, G. K. V.; SILVA, J. Y. P.; VIERA, V. B.; BARROS, P. S.; LIMA, M. S.; SILVA, M. S.; TAVARES, J. F.; NASCINEMTO, Y. M.; SILVA, E. F.; SOARES, J. K. B.; SOUZA, E. L.; OLIVEIRA, M. E. G. Physical, Nutritional, and Bioactive Properties of Mandacaru cladode flour (*Cereus jamacaru* DC.): Na unconventional food plant from the Semi-Arid Brazilian Northeast. **Foods**, v. 11, n. 23, p. 3814, 2022.

<https://doi.org/10.3390/foods11233814>

MATARUCO, L. S.; DA SILVA, L. H. M.; STEVANATO, N.; DA SILVA, C.; FINK, J. R.; CARDOZO FILHO, L.; PIMENTEL, T. C.; BARÃO, C. E. Pressurized n-propane extraction improves bioactive compounds contend, fatty acid profile, and biological activity of Mandacaru (*Cereus jamacaru* DC.) seed oil. **Industrial Crops and Products**, v. 195, p. 116367, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116367>

MEDEIROS, G. K. V. V.; MARTINS, A. C. S.; VASCONCELOS, M. G.; GARCIA, E. F.; RODRIGUES, N. P. A.; ALBUQUERQUE, T. M. R.; VIERA, V. B.; CONCEIÇÃO, M. L.; SOUZA, E. L.; OLIVEIRA, M. E. G. *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru) fruit as a source of lactic acid bacteria with *in vitro* probiotic-related characteristics and its protective effects on *Pediococcus pentosaceus* during lyophilization and refrigeration storage. **International Journal of Food Microbiology**, v. 417, p. 110695, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2024.110695>

MELO, R. S.; SILVA, S. M.; SOUZA, A. S. B.; LIMA, R. P.; DANTAS, A. L.; DANTAS, R. L.; FIGUEIREDO, V. M. A. Maturação e qualidade de frutos de mandacaru (*Cereus jamacaru* P.DC.) de diferentes bioclimas do estado da Paraíba. **Revista Agropecuária Técnica**, v. 38, p. 160-168, 2017.

<https://doi.org/10.25066/agrotec.v38i3.33818>

MINA, S. A.; MELEK, F. R.; ADEEB, R. M.; HAGGAG, E. G. LC-ESI-MS/MS Alkaloidal Profiling and Biological Investigation of *Cleistocactus winteri* Stems. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 2, p. 298-306, 2020.

<https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.1101080>

MIOC, M.; MILANA, A.; MALIȚA, D.; MIOC, A.; PRODEA, A.; RACOVICIANU, R.; GHIULAI, R.; CRISTEA, A.; CĂRUNTU, F.; ȘOICA, C. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part I). **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, p. 7740, 2022.

<https://doi.org/10.3390/ijms23147740>

MŁYNARSKA, E.; HAJDYS, J.; CZARNIK, W.; FULARSKI, P.; LESZTO, K.; MAJCHROWICZ, G.; LISIŃSKA, W.; RYSZ, J.; FRANCZYK, B. The Role of Antioxidants in the Therapy of Cardiovascular Diseases - A Literature Review. **Nutrients**, v. 16, n. 16, p. 2587, 2024.

<https://doi.org/10.3390/nu16162587>

MOSMANN, T. Rapid colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-66, 1983.

[https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4)

MOTA, T. R.; LINHARES, H. V. S.; ARAUJO FILHO, J. H.; VERAS, D. M.; COSTA, H. P. S.; SOUZA, C. M. P.; SOUZA, P. F. N.; MARTINS, T. F. Protein extract from *Cereus jamacaru* (DC.) inhibits *colletotrichum gloeosporioides* growth by stimulating ROS generation and promoting severe cell membrane damage. **Microbial Pathogenesis**, v. 130, p. 71-80, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.033>

MURPHY, R. C. Tandem Mass Spectrometry of Lipids: Molecular Analysis of Complex Lipids. Cambridge: **Royal Society of Chemistry**, 2014.

<https://doi.org/10.1039/9781782626350>

NARAYANAN, L. MARUTHAVANAN, T.; VAITHIYANATHA, R.; VENKATESAN, G.; VIVEKANANDAN, K. E.; KALIYANNAN, G.; KUMAR, P. S. M.; BOSCO, M. S. A. J.; MURUGADOSS, G.; SUSEEM, S. R. Comprehensive investigation of antibacterial, cytotoxic, and antioxidante activities of *Ipomoea staphylina* flower extract with isolation and characterization of Beta-sitosterol. **Journal of Molecular Structure**, v. 1336, p. 142045, 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142045>

NEPOMUCENO, N. C.; SANTOS, A. S. F.; OLIVEIRA, J. E.; GLENN, G. M.; MEDEIROS, E. S. Extraction and characterization of cellulose nanowhiskers from Mandacaru (*Cereus jamacaru* DC.) spines. **Cellulose**, v. 24, p. 119-129, 2017.

<https://doi.org/10.1007/s10570-016-1109-5>

NES, W. D. Biosynthesis of Cholesterol and Other Sterols. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 10, p. 6423–6451, 2011.

<https://doi.org/10.1021/cr200021m>

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>

NIESSEN, W. M. A. (ed.). Current Practice of Gas Chromatography–Mass Spectrometry. **New York: Marcel Dekker/CRC Press**, 2001. 507 p.

<https://doi.org/10.1201/9780367801274>

NITTA, M.; AZUMA, K.; HATA, K.; TAKAHASHI, S.; OGIWARA, K.; TSUKA, T.; IMAGAWA, T.; YOKOE, I.; OSAKI, T.; MINAMI, S.; OKAMOTO, Y. Systemic and local injections of lupeol inhibit tumor growth in a melanoma-bearing mouse model. **Biomedical Reports**, v. 1, p. 641-645, 2013.

<https://doi.org/10.3892/br.2013.116>

NONGPIUR C. G. L.; SOH, C.; DIENGDOH, D. F.; VERMA, A. K.; GOGOI, R.; BANOTHU, V.; KAMINSKY, W.; KOLLIPARA, M. R. 3-acetyl-coumarin-substituted thiosemicarbazones and their ruthenium, rhodium and iridium metal complexes: Na investigation of the antibacterial, antioxidant and cytotoxicity activities. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 998, p. 122788, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2023.122788>

NOTHIAS, L. F.; PETRAS, D.; SCHMID, R.; Et al. Feature-based molecular networking in the GNPS analysis environment. **Nature Methods**, v. 17, p. 905-908, 2020.
<https://doi.org/10.1038/s41592-020-0933-6>

OMARI, N. E.; FESSIKH, M. E.; ABOULAGHRAS, S.; BAKRIM, S.; KHALID, A.; ABDALLA, A. N.; GOH, K. W.; BOUYAHYA, S. The role of inflammation in colorectal cancer and the preventive potential of natural compounds. **Journal of Functional Foods**, v. 129, p. 106857, 2025.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2025.106857>

PACHECO, B. S.; SANTOS, M. A. Z.; SCHULTZE, E.; MARTINS, R. M.; LUND, R. G.; SEIXAS, F. K.; COLEPICOLO, P.; COLLARES, T.; PAULA, F. R.; PEREIRA, C. M. P. Cytotoxic Activity of Fatty Acids From Antarctic Macroalgae on the Growth of Human Breast Cancer Cells. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 6, 2018.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00185>

PAN, M.; XIAO, T.; XU, L.; XIE, Y.; GE, W. UTP18-mediated p21 mRNA instability drives adenoma-carcinoma progression in colorectal cancer. **Cell Reports**, v. 42, n. 5, p. 112423, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112423>

PAN, Y.; LIU, D.; WEI, Y.; SU, D.; LU, C.; HU, Y.; ZHOU, F. Azelaic Acid Exerts Antileukemic Activity in Acute Myeloid Leukemia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00359>

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, p. 47, 2016.
<https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

PANG, C. W.; MALEK, S. N. A.; IBRAHIM, H. Antioxidant potential, cytotoxic activity and total phenolic content of *Alpinia pahangensis* rhizomes. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 13, n. 243, 2013.
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-243>

PANJA, P. Green extraction methods of food polyphenols from vegetable materials. **Current Opinion in Food Science**, v. 23, p. 173-182, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.11.012>

PARK, J. E.; LEE, T. H.; HAM, S. L.; SUBEDI, L.; HONG, S. M.; KIM, S. Y.; CHOI, E. U.; KIM, C. S.; LEE, K. R. Anticancer and Anti-Neuroinflammatory Constituents Isolated from the Roots of *Wasabia japonica*. **Antioxidants**, v. 11, n. 3, p. 482-493, 2022.
<https://doi.org/10.3390/antiox11030482>

PILON, A. C.; VIEIRA, N. C.; AMARAL, V. J.; MONTEIRO, A. F.; DA SILVA, R. R.; SPÍNDOLA, L. S.; CASTRO-GAMBOA, I.; LOPES, N. P. Redes Moleculares: Uma análise sobre anotações e descoberta de novos ativos. **Química Nova**, v. 44, n. 9, p. 1168-1179, 2021.
<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170777>

POOLE, C. F. (Ed.). Liquid-Phase Extraction. 1. ed. **Amsterdam: Elsevier**, 2019.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816911-7.00001-3>

POPIOLEK-KALISZ, J.; BLASZCZAK, P.; FORMAL, E. Dietary Isorhamnetin Intake Is Associated with Lower Blood Pressure in Coronary Artery Disease Patients. **Nutrients**, v. 14, n. 21, p. 4586, 2022.
<https://doi.org/10.3390/nu14214586>

POPOVIĆ, M.; BURCUL, F.; BRATINCEVIC, M. V.; MUZINIC, N. R.; SKROZA, D.; MATAS, R. F.; NAZLIC, M.; RUNJIC, T. N.; SPIKA, M. J.; BEGO, A.; DUNKIC, V.; VITANOVIC, E. In the Beginning Was the Bud: Phytochemicals From Olive (*Olea europaea* L.) Vegetative Buds and Their Biological Properties. **Metabolites**, v. 13, n. 2, p. 237, 2023.
<https://doi.org/10.3390/metabo13020237>

QUINN, R. A.; NOTHIAS, L. F.; VINING, O.; MEEHAN, M.; ESQUENAZI, E.; DORRESTEIN, P. C. Molecular Networking As a Drug Discovery, Drug Metabolism, and Precision Medicine Strategy. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 38, n. 2, p. 143-154, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.011>

RAGASA, C. Y.; ESPINELI, M. D. L.; SHEN, M. C. C. Cytotoxic triterpene from *Barringtonia asiatica*. **Faculty Research Work**, v. 48, p. 531-535, 2014.
<https://doi.org/10.1007/s11094-014-1144-1>

RESH, M. D. Fatty acylation of proteins: The long and the short of it. **Nature Chemical Biology**, v. 9, n. 10, p. 760-770, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.05.002>

REYAZ, A.; QADRI, S. S.; JAVAID, D.; GANIE, S. Y.; RESHI, M. S. Exploring the role of traditional medicinal plants in câncer therapy: presente efficacy and future directions. **Phytomedicine Plus**, v. 5, n. 3, p. 100845, 2025.
<https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2025.100845>

RIFANA, B. A.; PRASANA, J. C.; MUTHU, S.; ANURADHA, A.; IRFAN, A. Experimental spectroscopy, eco-friendly solvents effect on transitions, reactive sites and biological research on metgyl gallate – MTT assay (cytotoxicity). **Journal of Molecular Liquids**, v. 371, p. 121092, 2023.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.121092>

RODRIGUES, D. R.; DA SILVA, A. F.; CAVALCANTI, M. I. P.; ESCOBAR, I. E. C.; FRAIZ, A. C. R.; RIBEIRO, P. R. A.; FERREIRA NETO, R. A.; DE FREITAS, A. D. S.; FERNANDES JR, P. I. Phenotypic, genetic and symbiotic characterization of *Erythrina velutina* rhizobia from Caatinga dry forest. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 3, p. 503–512, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.09.007>

ROUMANI, M.; DUVAL, R. E.; ROPARS, A.; RISLER, A.; ROBIN, C.; LARBAT, R. Phenolamides: Plant specialized metabolites with a wide range of promising pharmacological and health-promoting interests. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110762, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110762>

SACHETTO, A. T. A.; ROSA, J. G.; SANTORO, M. L. Rutin (quercetin-3-rutinoside) modulates the hemostatic disturbances and redox imbalance induced by *Bothrops jararaca* snake venom in mice. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, p. e0006774, 2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006774>

SADGROVE, N. J.; GONZÁLEZ, G. F. P.; PHUMTHUM, M. Fundamental Chemistry of Essential Oils and Volatile Organic Compounds, Methods of Analysis and Authentication. **Plants**, v. 11, n. 6, p. 1-34, 2022.

<https://doi.org/10.3390/plants11060789>

SAKTHIVEL, R.; MALAR, D. S.; DEVI, K. P. Phytol shows anti-angiogenic activity and induces apoptosis in A549 cells by depolarizing the mitochondrial membrane potential. **Biomed Pharmacother**, p. 105, v. 742-752, 2018.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.035>

SALEEM, M. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene. **Cancer Letters**, v. 285, n. 2, p.109-115, 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.04.033>

SALEEM, M.; KAUR, S.; KWEON, M. H.; ADHAMI, V. M.; AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Lupeol, a fruit and vegetable based triterpene, induces apoptotic death of human pancreatic adenocarcinoma cells via inhibition of Ras signaling pathway. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 11, p. 1956-1964, 2005.

<https://doi.org/10.1093/carcin/bgi157>

SALEEM, M.; MADDODI, N.; ABU ZAID, M.; KHAN, N.; HAFEEZ, B. B.; ASIM, M.; SUH, Y.; YUN, J.-M.; SETALURI, V.; MUKHTAR, H. Lupeol inhibits growth of highly aggressive human metastatic melanoma cells *in vitro* and *in vivo* by inducing apoptosis. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 7, p. 2119–2127, 2008.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4413>

SALEHI, B.; QUISPE, C.; RAD, J. S.; MARTINS, N. C.; NIGAM, M.; MISHRA, A. P.; KONOVALOV, D. A.; OROBINSKAYA, V.; REIDAH, I. M.; ZAM, W.; SHAROPOV, F.; VENNERI, T.; CAPASSO, R.; KOCH, W. K.; WAWRUSZAK, A.; KOCH, W. Phytosterols: From Preclinical Evidence to Potential Clinical Applications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 599959, 2021.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.599959>

SANTOS, E. S.; OLIVEIRA, A. J. B.; MACHADO, M. F. P. S.; MANGOLIN, C. A.; GONÇALVES, R. A. C. *Cereus hildmannianus* (K.) Schum. (Cactaceae): Ethnomedicinal uses, phytochemistry and biological activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 264, p. 113339, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113339>

SANTOS, N. C.; ALMEIDA, R. L. J.; SILVA, L. R. I.; PEREIRA, T. S.; SILVA, V. M. A.; EDUARDO, R. S.; MOREIRA, F. I. N.; SILVA, G. M.; NUNES, J. S.; RIBEIRO, V. H. A.; Pasteurization of pulp and peel of mandacaru fruit (*Cereus jamacaru*). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e40394027, 2020.
<https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4027>

SARAIVA, M. E.; ULISSES, A. V. R. A.; RIBEIRO, D. A.; DE OLIVEIRA, L. G. S.; MACÊDO, D. G.; DE SOUZA, F. F. S.; DE MENEZES, I. R. A.; SAMPAIO, E. V. S. B.; SOUZA, M. M. A. Plant species as a therapeutic resource in areas of the savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 171, p. 141–153, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.034>

SARKER, S. D.; NAHAR, L. An introduction to natural products isolation. In: SARKER, S. D.; NAHAR, L. (org.). **Natural products isolation**. 3. ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2012. p. 1–25.
https://doi.org/10.1007/978-1-61779-624-1_1

SAUER, N.; OŚLIZŁO, M.; BRZOSTEK, M.; WOLSKA, J. LUBASZKA, K.; KARŁOWICZ-BODALSKA, K. The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 40, p. 716-724, 2024.
<https://doi.org/10.5114/ada.2023.133955>

SCHALLREUTER, K. U.; WOOD, J. M. Azelaic acid as a competitive inhibitor of thioredoxin reductase in human melanoma cells. **Cancer Letters**, v. 36, n. 3, p. 297-305, 1987.
[https://doi.org/10.1016/0304-3835\(87\)90023-1](https://doi.org/10.1016/0304-3835(87)90023-1)

SCHONFELD, P.; WOJTCZAK, L. Short- and médium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 6, p. 943-954, 2016.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>

SEO, J. I.; YU, J. S.; LEE, E. K.; PARK, K. B.; YOO, H. H. Molecular networking-guided strategy for the pharmacokinetic study of herbal medicines: *Cudrania tricuspidata* leaf extracts. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 149, p. 112895, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112895>

SHAHI, A.; MAFU, S. Specialized metabolites as mediators for plant-fungus crosstalk and their evolving roles. **Current Opinio in Plant Biology**, v. 64, p. 102141, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.pbi.2021.102141>

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N. S.; WANG, J. T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, v. 13, p. 2498-2504, 2003.
<https://doi.org/10.1101/gr.1239303>

SHARIFI-RAD, J.; SEIDEL, V.; IZABELA, M.; MESQUIDA, M. M.; SUREDA, A.; ORMAZABAL, V.; ZUNIGA, F. A.; MANGALPADY, S. S.; PEZZANI, R.; YDYRY, A.; TUSSUPBEKOVA, G.; MARTORELL, M.; CALINA, D.; CHO, W. C. Phenolic compounds as Nrf2 inhibitors: potential applications in cancer therapy. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, p. 1-18, 2023.

<https://doi.org/10.1186/s12964-023-01109-0>

SHARMA, E.; ATTRI, D. C.; SATI, P.; DHYANI, P.; SZOPA, A.; RAD, J. S.; HANO, C.; CALINA, D.; CHO, W. C. Recent updates on anticancer mechanisms of polyphenols. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, 2022.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1005910>

SHEN, M.; YUAN, L.; ZHANG, J.; WANG, X.; ZHANG, M.; LI, H.; JING, Y.; ZENG, F.; XIE, J. Phytosterols: Physiological Functions and Potential Application. **Foods**, v. 13, n. 11, p. 1754, 2024.

<https://doi.org/10.3390/foods13111754>

SHI, C.; ZHANG, C.; FU, Z.; LIU, J.; ZHOU, Y.; CHENG, B.; WANG, C.; LI, S.; ZHANG, Y. Antitumor activity of aumolertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor, in non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 13, n. 6, p. 2613-2627, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.03.007>

SIDDIQUI, T.; KHAN, M. U.; SHARMA, V.; GUPTA, K. Terpenoids in essential oils: Chemistry, classification, and potential impact on human health and industry. **Phyto Medicine Plus**, v.4, n. 2, p. 100549, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100549>

SIEW, Y. Y.; YEW, H. C.; NEO, S. Y.; SEOW, S. V.; LEW, S. M.; LIM, S. W.; LIM, C. S. E. S.; NG, Y. C.; SEETO, W. G.; ALI, A.; TAN, C. H.; KOH, H. L. Evaluation of Anti-proliferative Activity of Medicinal Plants Used in Asian Traditional Medicine to Treat Cancer. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 235, p. 75-87, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.040>

SILVA, N. R. da; ALMEIDA, A. A. de; MIMURA, A. M. S. O uso de mandacaru (*Cereus jamacaru*) na alimentação de bovinos no interior do Piauí. **Agropecuária Científica no Semiárido**, v. 16, n. 2, p. 104–110, 2020.

<https://doi.org/10.30969/acsa.v16i2.1220>

SILVA, F. S.; ALBUQUERQUE, U. P.; COSTA JR, L. M.; LIMA, A. S.; DO NASCIMENTO, A. L. B.; MONTEIRO, J. M. An ethnopharmacological assessment of the use of plants against parasitic diseases in humans and animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 1332–1341, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.036>

SILVA, P. P. P.; LIMA, M.; SILVA, T.; MELO, A.; CORDEIRO, R. Determinação da atividade antimicrobiana e avaliação da toxicidade do *Cereus jamacaru* DC (mandacaru) e da *Opuntia ficus-indica* (L.) mill (palma forrageira). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 3, p. 5-15, 2017.

<https://doi.org/10.5216/ref.v14i3.44190>

SINHA, K.; CHOWDHURY, S.; BANERJEE, S.; MANDAL, B.; MANDAL, M.; MAJHI, S.; BRAHMACHARI, G.; GHOSH, J.; SIL, P. C. Lupeol alters viability of SK-RC-45 (Renal cell carcinoma cell line) by modulating its mitochondrial dynamics. **Heliyon**, v. 5, n. 8, p. 02107, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02107>

SITEPU, R. K.; NATZIR, R.; WARSINGGIH.; HATA, M.; RUDIMAN, R.; LABEDA, I.; LUSIKOOY, R. E.; BUKHARI, A.; MISKAD, U. A.; BAHAR, B. Relation between expression of hMLH1 and p53 mRNA genes, in the feces of patients with colorectal carcinoma. Cross-sectional study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 73, p. 103237, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103237>

SOARES, L. M.; SILVA, G. M.; BURITI, F. C. A.; ALVES, H. S. *Cereus jamacaru* D.C. (Mandacaru): a promising native Brazilian fruit as a source of nutrients and bioactives derived from its pulp and skin. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 76, p. 170-178, 2021.

<https://doi.org/10.1007/s11130-021-00885-9>

SOFRENIĆ, I.; ANDELKOVIC, B.; TODOROVIC, N.; STANOJKOVIC, T.; VUJISIC, L.; NOVAKOVIC, M.; MILOSAVLJEVIC, S.; TESEVIC, V. Cytotoxic Triterpenoids and Triterpene Sugar Esters From the Medicinal Mushroom *Fomitopsis betulina*. **Phytochemistry**, v. 181, p. 112580, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112580>

SOUZA, I. A.; LIMA, M. C. A.; MELO, U. B. C.; HIGINO, J. S. Antitumor properties of *Cereus jamacaru* on an experimental model of cancer *in vivo*. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 15, suppl. 1, p. 148, 2001. Resumo apresentado no 3rd Meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR), Lyon, 6–9 jul. 2001.

SOUZA, Z. N.; CÓRDULA, C. R.; CAVALCANTI, I. M. F. The potential usage of Caatinga natural products Against multi-drug-resistant bacteria. **Fitoterapia**, v. 172, p. 105752, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105752>

SUN, W.; SHAHRAJABIAN, M. H. Therapeutic Potential of Phenolic Compounds in Medicinal Plants—Natural Health Products for Human Health. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1845, 2023.

<https://doi.org/10.3390/molecules28041845>

SUNDARRAJ, S.; THANGAM, R.; SREEVANI, V.; KAVERI, K.; GUNASEKARAN, P.; ACHIRAMAN, S.; KANNAN, S. γ -Sitosterol from *Acacia nilotica* L. induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc suppression in MCF-7 and A549 cells. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 3, p. 803-809, 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.014>

TARAHOVSKY, Y. S.; KIM, Y. A.; YAGOLNIK, E. A.; MUZAFAROV, E. N. Flavonoid-membrane interactions: involvement of flavonoid-metal complexes in raft signaling. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1838, n. 5, p. 1235-1246, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.01.021>

TARAPORE, R. S.; SIDDIQUI, I. A.; ADHAMI, V. M.; SPIEGELMAN, V. S.; MUKHTAR, H. The dietary terpene lupeol targets colorectal cancer cells with constitutively active Wnt/ β -catenin signaling. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 57, n. 11, p. 1950-1958, 2013. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300155>

TAVA, A.; BIAZZI, E.; RONGA, D.; MELLA, M.; DORIA, F.; D'ADDABBO, T.; CANDIDO, V.; AVATO, P. Chemical identification of specialized metabolites from Sulla (*Hedysarum coronarium* L.) collected in Southern Italy. **Molecules**, v. 26, n. 15, e4606, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26154606>

THOPPIL, R. J.; BISHAYEE, A. Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver câncer. **World Journal of Hepatology**, v. 3, n. 9, p.228–249, 2011. <https://doi.org/10.4254/wjh.v3.i9.228>

TO, N. B.; NGUYEN, Y. T. K.; MOON, J. Y.; EDIRIWEERA, M. K.; CHO, S. K. Pentadecanoic Acid, an Odd-Chain Fatty Acid, Suppresses the Stemness of MCF-7/SC Human Breast Cancer Stem-Like Cells through JAK2/STAT3 Signaling. **Nutrients**, v. 12, n. 6, p. 1663, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12061663>

TOFANI, A. A.; MIGUEL, M. V. B. V.; MARQUES, M. C.; ALMEIDA, M. R.; REZENDO, P. M. S. M.; NOBREGA, V. A.; CUNHA, L. D. S.; LEITE, T. H. Mortalidade por câncer de cólon e reto no Brasil e suas regiões entre 2006 e 2020. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 70, n. 1, p. e-074404, 2024. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4404>

TOHGE, T.; DE SOUZA, L. P.; FERNIE, A. R. Current understanding of the pathways of flavonoid biosynthesis in model and crop plants. **Journal of Experimental Botany**, v. 68, n. 15, p. 4013–4028, 2017. <https://doi.org/10.1093/jxb/erx177>

TU, S. N.; HU, F.; ZHANG, J.; CAI, H.; YANG, J. Research Progress on the Signaling Pathway Mechanism of Terpenoids Against Breast Cancer. **Discover Oncology**, v. 16, n. 433, 2025. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-01881-0>

VATTA, A. F.; KANDU-LELO, C.; ADEMOLA, I.O.; ELOFF, J.N. Direct anthelmintic effects of *Cereus jamacaru* (Cactaceae) on trichostrongylid nematodes of sheep: *In vivo* studies. **Veterinary Parasitology**, v. 180, p. 279–286, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.03.025>

VUNDRU, S. S.; KALE, S. K.; SINGH, R. P. β -sitosterol induces G1 arrest and causes depolarization of mitochondrial membrane potential in breast carcinoma MDA-MB-231 cells. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 13, n. 280, 2013. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-280>

WAGNER, H.; ULRICH-MERZENICH, G. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. **Phytomedicine**, v. 16, n. 2–3, p. 97–110, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.018>

WANG, H.; CHEN, L.; YANG, B.; DU, J.; CHEN, L.; LI, Y.; GUO, F. Structures, Sources, Identification/Quantification Methods, Health Benefits, Bioaccessibility, and Products of Isorhamnetin Glycosides as Phytonutrients. **Nutrients**, v. 15, n. 8, p. 1947, 2023. <https://doi.org/10.3390/nu15081947>

WANG, H.; WANG, Z.; ZHANG, Z.; LIU, J.; HONG, L. β -Sitosterol as a Promising Anticancer Agent for Chemoprevention and Chemotherapy: Mechanisms of Action and Future Prospects. **Advances in Nutrition**, v. 14, n. 5, p. 1085-1110, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.05.013>

WANG, M.; CARVER, J. J.; PHELAN, V. V. et al. Sharing and community curation of Mass Spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nature Biotechnology**, v. 34, p. 828-837, 2016. <https://doi.org/10.1038/nbt.3597>

WANG, Q.; ZHAO, X.; JIANG, Y.; JIN, B.; WANG, L. Functions of Representative Terpenoids and Their Biosynthesis Mechanisms in Medicinal Plants. **Biomolecules**, v. 13, n. 12, p. 1725, 2023. <https://doi.org/10.3390/biom13121725>

WANG, Y.; TANG, C.; ZHANG, H. Hepatoprotective effects of kaempferol 3-O-rutinoside and kaempferol 3-O-glucoside from *Carthamus tinctorius* L. on CCl₄-induced oxidative liver injury in mice. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 23, n. 2, p. 310-317, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.10.002>

WANG, G. R.; LI, Y. L.; ZHANG, W. D.; YANG, X. W.; LIU, W. C.; YE, J.; ZHU, Z. J.; CHEN, H. Cytotoxic Terpenes From *Abies sibirica*. **Chinese Chemical Letters**, v. 23, n. 11, p. 1251-1253, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2012.09.013>

WASZCZYKOWSKA, A.; PODGORSKI, M.; WASZCZYKOWSKI, M.; KOWALCZUK, Z. G.; JUROWSKI, P. Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9, Their Inhibitors TIMP-1 and TIMP-2, Vascular Endothelial Growth Factor and sVEGFR-2 as Predictive Markers of Ischemic Retinopathy in Patients with Systemic Sclerosis—Case Series Report. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8703, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21228703>

WATROUS, J.; ROACH, P.; ALEXANDROV, T.; HEATH, B. S.; YANG, J. Y.; KERSTEN, R. D.; VAN DER VOORT, M.; POGLIANO, K.; GROSS, H.; RAAIJMAKERS, J.; MOORE, B. S.; LASKIN, J.; BANDEIRA, N.; DORRESTEIN, P. C. Mass spectral molecular networking of living microbial colonies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 26, p. E1743-E1752, 2012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203689109>

WHEELER, S. E. Understanding Substituent Effects in Noncovalent Interactions Involving Aromatic Rings. **Accounts of Chemical Research**, v. 46, n. 4, p. 1029-1038, 2013. <https://doi.org/10.1021/ar300109n>

WILLIAMS, M. L. OLOMUKORO, A. A.; EMMONS, R. V.; GODAGE, N. H.; GIONFRIDDO, E. Matrix effects demystified: strategies for resolving challenges in analytical separations of complex samples. **Journal of Separation Science**, v. 46, n. 23, e2300571, 2023. <https://doi.org/10.1002/jssc.202300571>

WILLIAMSON, E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 401–409, 2001. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060>

WOLFENDER, J. L.; LITAUDON, M.; TOUBOUL, D.; QUEIROZ, E. F. Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products – new strategies for drug Discovery. **Natural Product Reports**, v. 36, p. 855-868, 2019. <https://doi.org/10.1039/C9NP00004F>

XI, Y.; XU, P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. **Translational Oncology**, v. 14, n. 10, p. 101174, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>

XIANG, L.; HE, B.; LIU, Q.; HU D.; LIAO, W.; LI, R.; PENG, X.; WANG, Q.; ZHAO, G. Antitumor effects of curcumin on the proliferation, migration and apoptosis of human colorectal carcinoma HCT-116 cells. **Oncology Reports**, v. 44, p. 1997-2008, 2020. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7765>

XU, K.; LEE, F.; GAO, S. J.; CHUNG, J. E.; YANO, H.; KURISAWA, M. Injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogels incorporating interferon- α 2a for liver cancer therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 166, n. 3, p. 203-210, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.01.008>

YANG, H.; YUE, G. C. L.; LEUNG, P. C.; WONG, C. K.; LAU, C. B. S. A review on the molecular mechanisms, the therapeutic treatment including the potential of herbs and natural products, and target prediction of obesity-associated colorectal cancer. **Pharmacological Research**, v. 175, p. 106031, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106031>

YANG, J. Y.; SANCHEZ, L. M.; RATH, C. M.; LIU, X.; BOUDREAU, P. D.; BRUNS, N.; GLUKHOV, E.; WODTKE, A.; DE FELICIO, R.; FENNER, A.; WONG, W. R.; LININGTON, R. G.; ZHANG, L.; DEBONSI, H. M.; GERWICK, W. H.; DORRESTEIN, P. C. Molecular Networking as a Dereplication Strategy. **Journal of Natural Products**, v. 76, n. 9, p. 1686-1699, 2013. <https://doi.org/10.1021/np400413s>

YANG, Y.; FU, C.; ZHOU, F.; LUO, X.; LI, J.; ZHAO, J.; HE, J.; LI, X.; LI, J. Chemical Composition, Antioxidant and Antitumor Activities of Sub-fractions of Wild and Cultivated *Pleurotus ferulae* Etanol Extracts. **Peer J**, p. e6097, 2018. <https://doi.org/10.7717/peerj.6097>

YANG, Y.; WANG, D.; LI, L.; SONG, J.; YANG, X. Evolution of enteric viroses in the progression of colorectal cancer via the adenoma-carcinoma sequence pathway. **Virus Research**, v. 355, p. 199569, 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2025.199569>

YI, X.; HU, C.; ZHANG, C.; SHAO, K.; SUN, H.; JIANG, Y.; SUN, N.; ZHI, X. KIAA1522 is a new biomarker of promoting the tumorigenesis and distant metastasis of colorectal carcinoma. **Cellular Signalling**, v. 90, p. 110202, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110202>

YUAN, Y.; LI, P.; LI, J.; ZHAO, Q.; CHANG, Y.; HE, X. Protein lipidation in health and disease: molecular basis, physiological function and pathological implication. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 60, 2024.

<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01759-7>

ZHANG, D.; LUO, Z.; JIN, Y.; CHEN, Y.; YANG, T.; YANG, Q.; WU, B.; SHANG, Y.; LIU, X.; WEI, Y.; ZHOU, F. Azelaic Acid Exerts Antileukemia Effects against Acute Myeloid Leukemia by Regulating the Prdxs/ROS Signaling Pathway. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1295984, 2020.

<https://doi.org/10.1155/2020/1295984>

ZHANG, X.; AKCAN, E.; CORREIA, M.; RAMEIKA, N.; KUNDU, S.; STOIMENOV, I.; RENDO, V.; ERIKSSON, A. U.; HARALDSSON, M.; GLOBISCH, D.; SJOBLOM, T. Enhanced cytotoxicity of a novel family of ATPase inhibitors in colorectal cancer cells with high NAT2 activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 203, p. 115184, 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115184>

ZHANG, Y.; QIN, Z.; SUN, W.; CHU, F.; ZHOU, F. Function of Protein S-Palmitoylation in Immunity and Immune-Related Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 661202, 2021.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661202>

ZHU, S.; JIAO, W.; XU, Y.; HOU, L.; LI, H.; SHAO, J.; ZHANG, X.; WANG, R.; KONG, D. Palmitic Acid Inhibits Prostate Cancer Cell Proliferation and Metastasis by Suppressing the PI3K/Akt Pathway. **Life Sciences**, v. 286, p. 120046, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120046>

ZHU, Y.; ZHOU, H.; CHEN, H.; ZHANG, J.; LIANG, Y.; YANG, S.; WANG, X.; CHEN, C.; ZHANG, Q. Global serum metabolomic and lipidomic analyses reveal lipid perturbations and potential biomarkers of the colorectal cancer by adenoma-carcinoma sequence. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 51, n. 7, p. 100270, 2023.

<https://doi.org/10.1016/j.cjac.2023.100270>

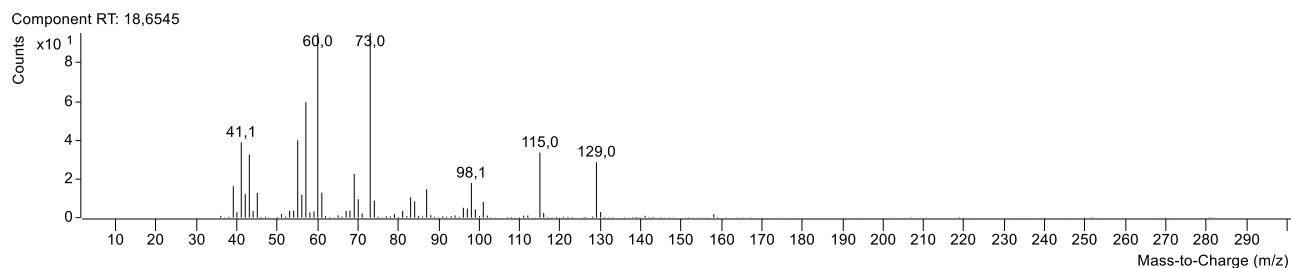
ZANINA, D. N. E. *Quem poliniza Cereus jamacaru?* 2013. 41 f. Dissertação (Mestrado em Ecologia e Recursos Naturais) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/17133>

ZI, J.; MAFU, S.; PETERS, R. To Gibberellins and Beyond! Surveying the Evolution of (Di)terpenoid Metabolism. **Annual Review of Plant Biology**, v. 65, p. 259-286, 2014.
<https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-050213-035705>

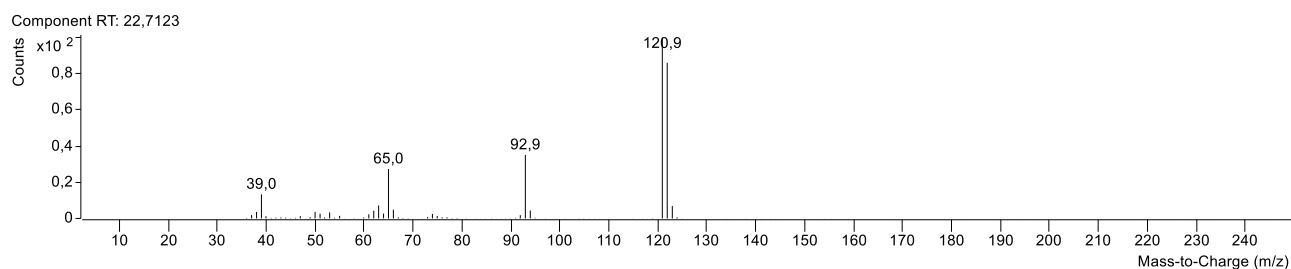
ZIO, S.; TARNAGDA, B.; TAPSOBA, F.; ZONGO, C.; SAVADOGO, A. Health interest of cholesterol and phytosterols and their contribution to one health approach: Review. **Heliyon**, v. 10, n. 21, p. e40132, 2024.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40132>

Apêndices

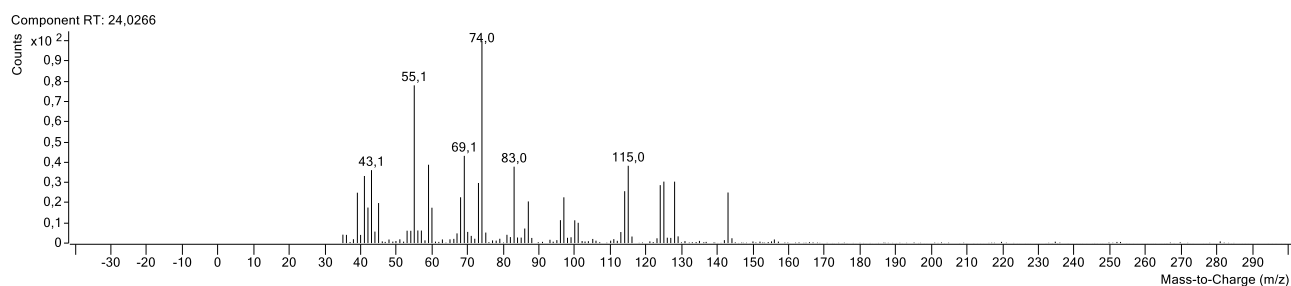
Apêndice 1 – Espectro de massas de 1



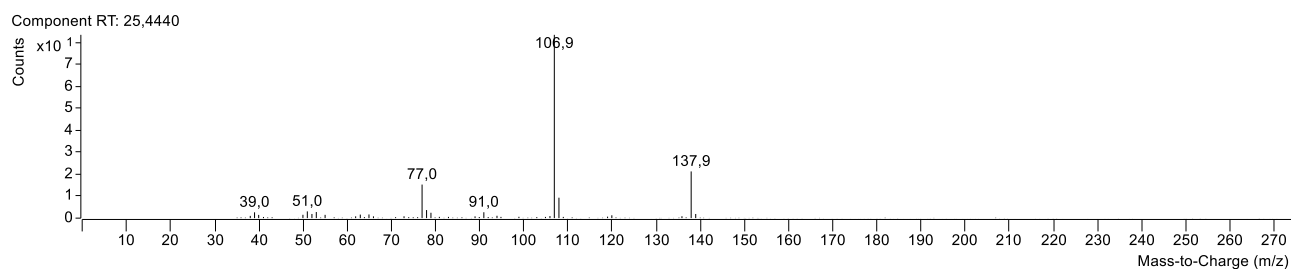
Apêndice 2 – Espectro de massas de 2



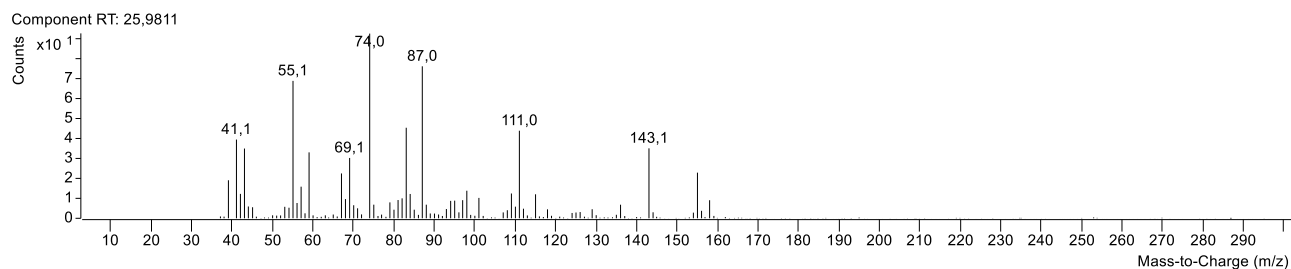
Apêndice 3 – Espectro de massas de 3



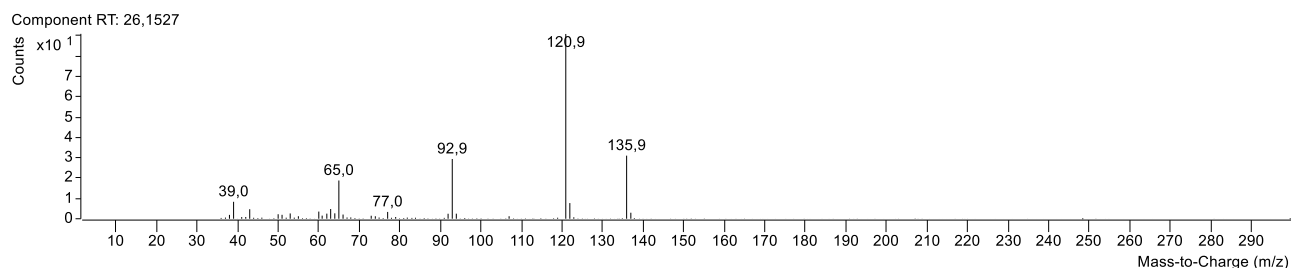
Apêndice 4 – Espectro de massas de 4



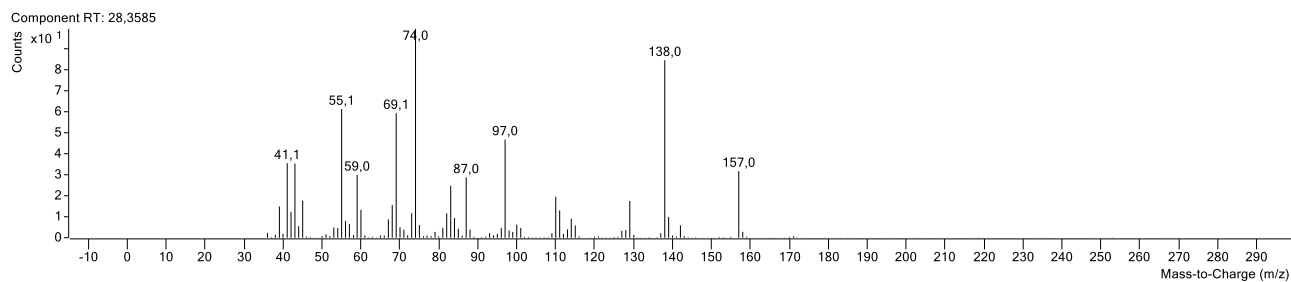
Apêndice 5 – Espectro de massas de 5



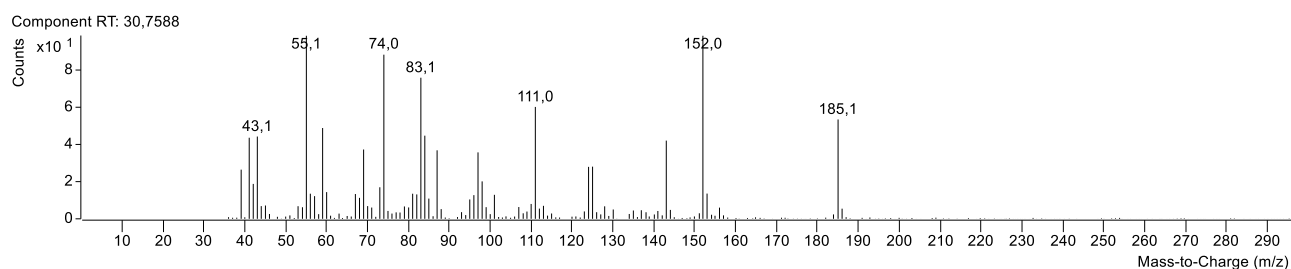
Apêndice 6 – Espectro de massas de 6



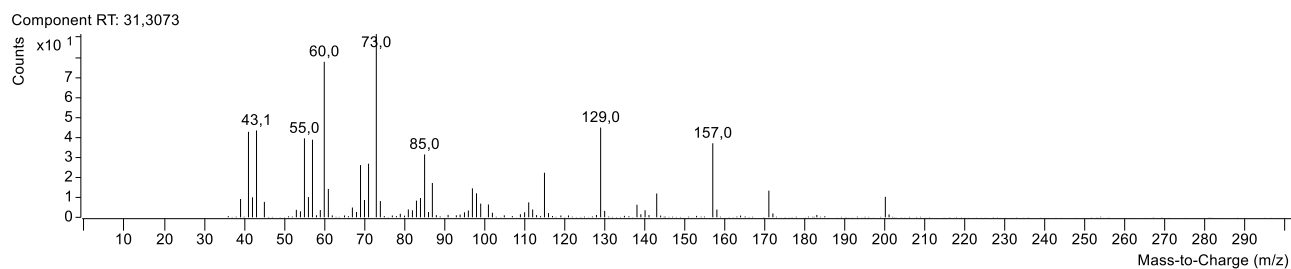
Apêndice 7 – Espectro de massas de 7



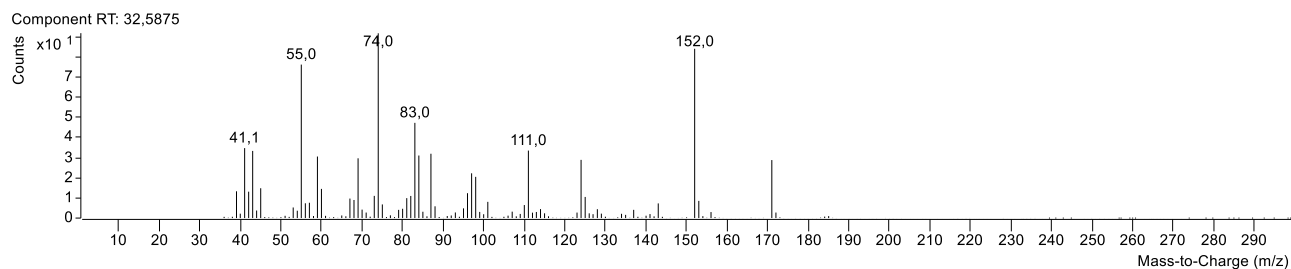
Apêndice 8 – Espectro de massas de 8



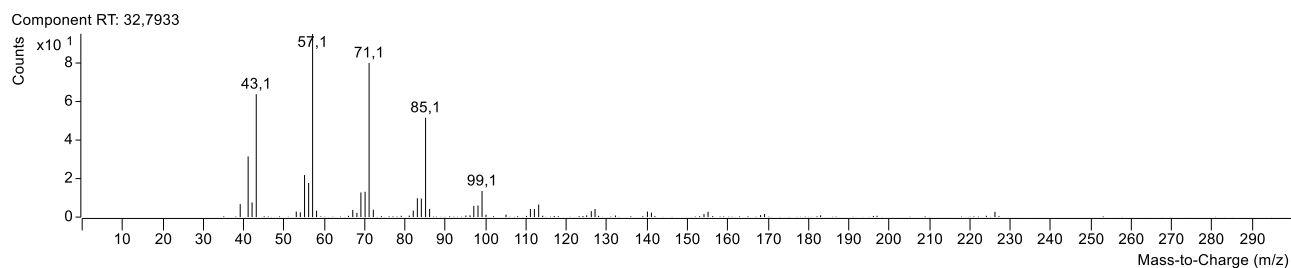
Apêndice 9 – Espectro de massas de 9



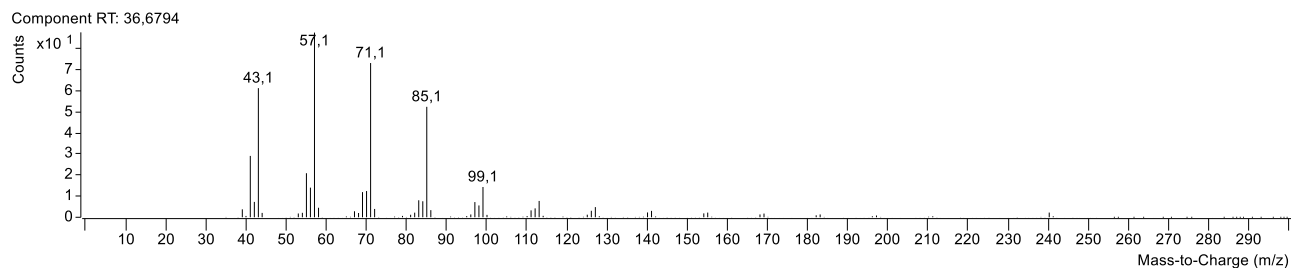
Apêndice 10 – Espectro de massas de 10



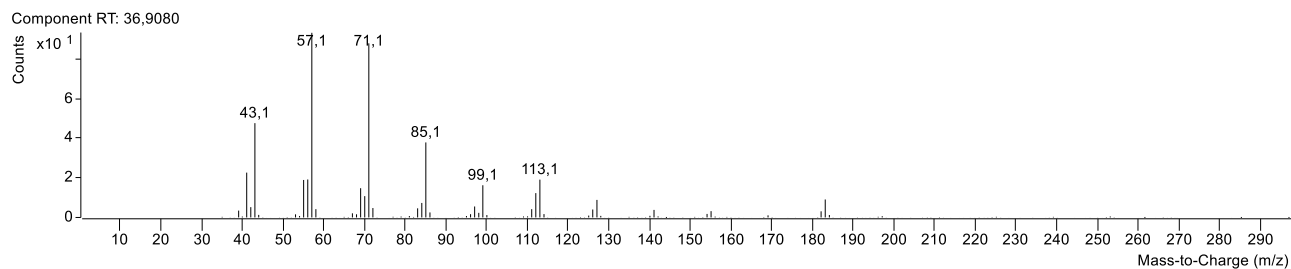
Apêndice 11 – Espectro de massas de 11



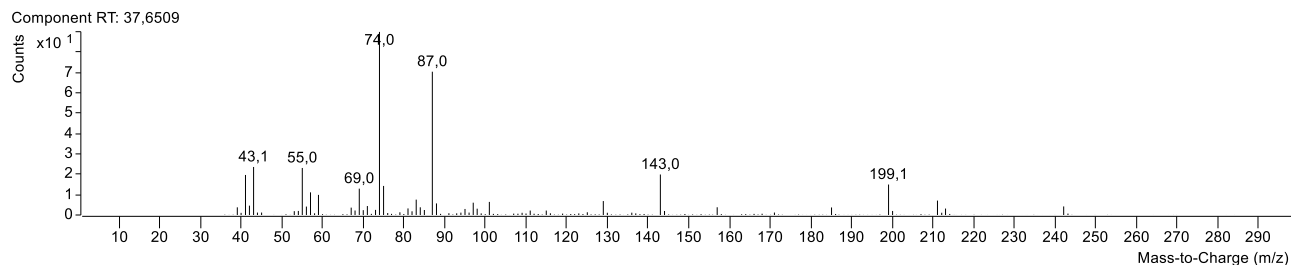
Apêndice 12 – Espectro de massas de 12



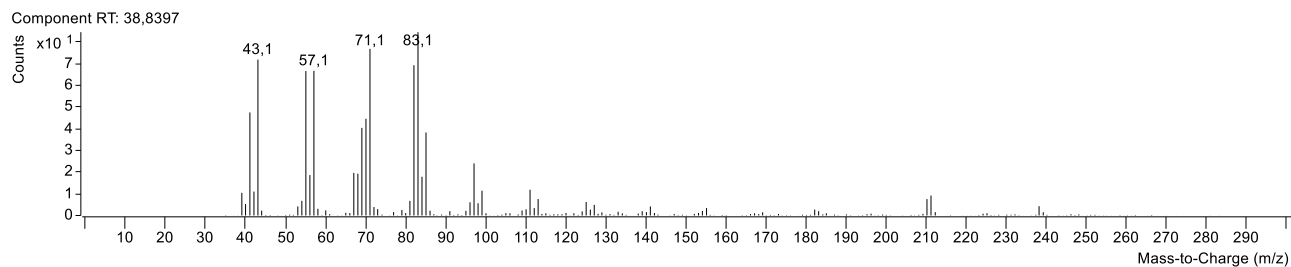
Apêndice 13 – Espectro de massas de 13



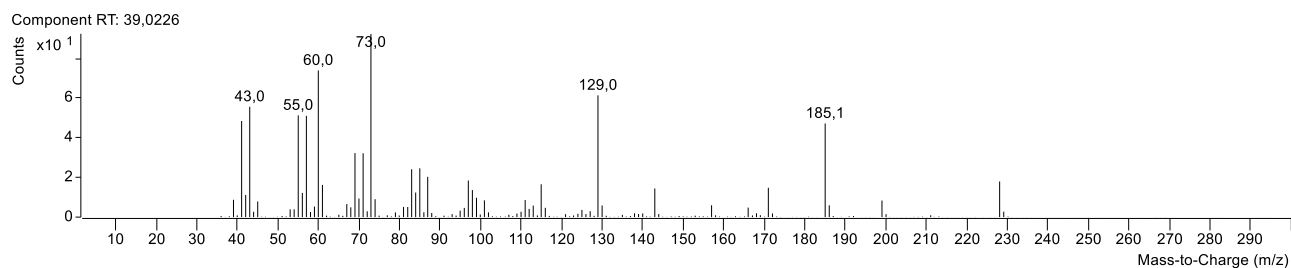
Apêndice 14 – Espectro de massas de 14



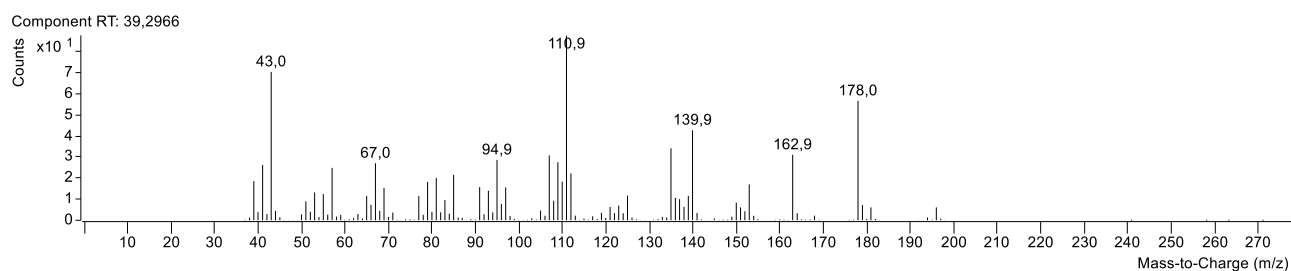
Apêndice 15 – Espectro de massas de 15



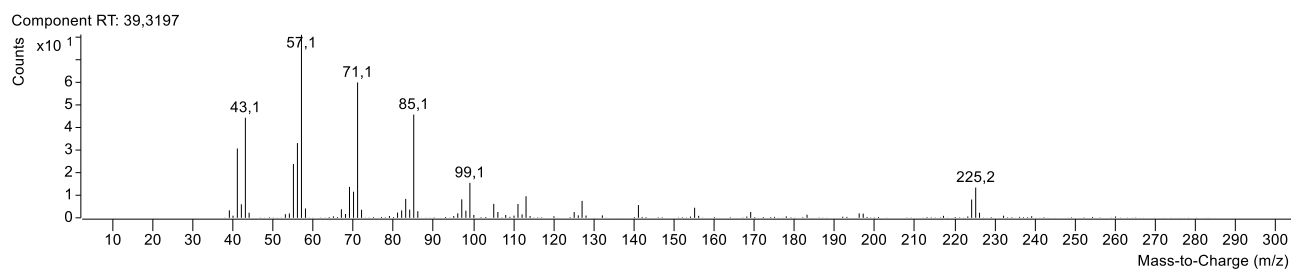
Apêndice 16 – Espectro de massas de 16



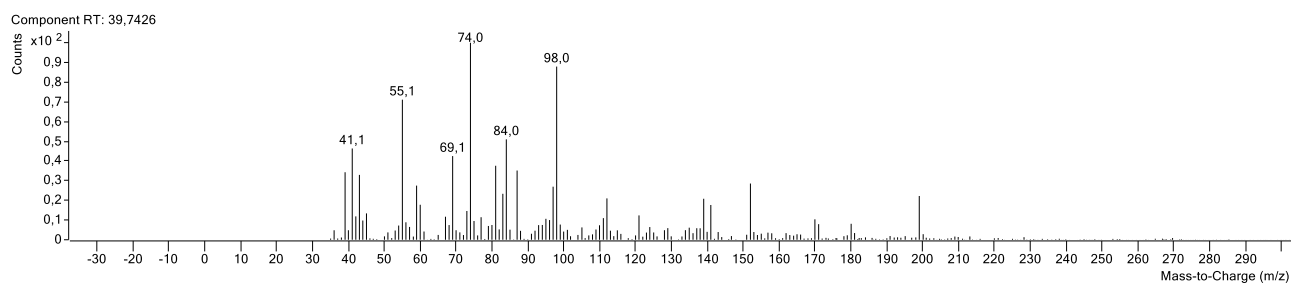
Apêndice 17 – Espectro de massas de 17



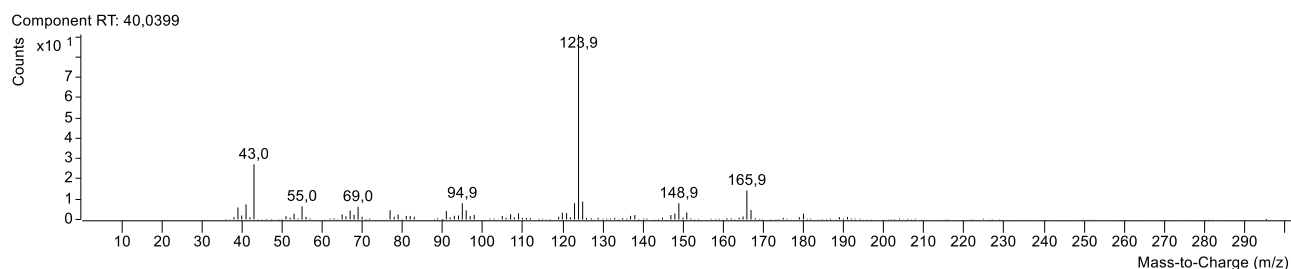
Apêndice 18 – Espectro de massas de 18



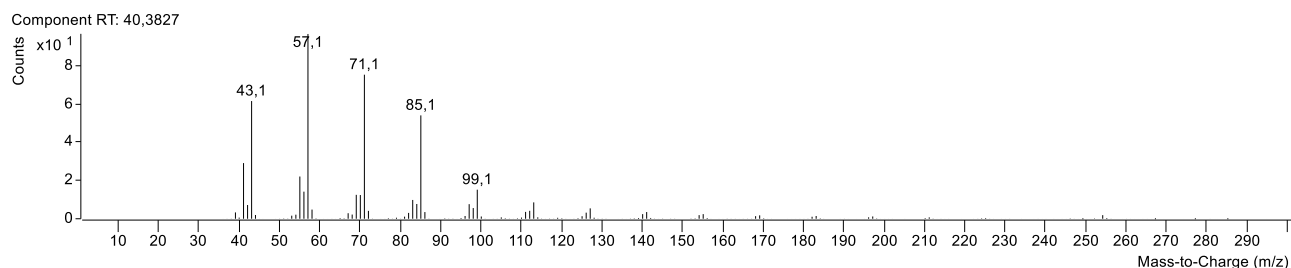
Apêndice 19 – Espectro de massas de 19



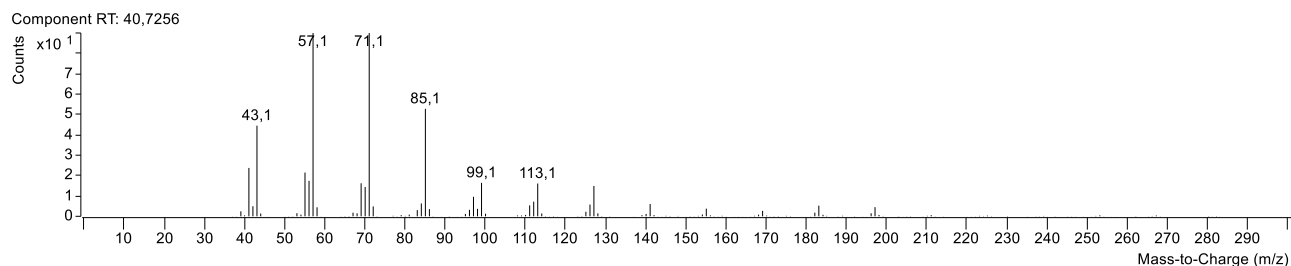
Apêndice 20 – Espectro de massas de 20



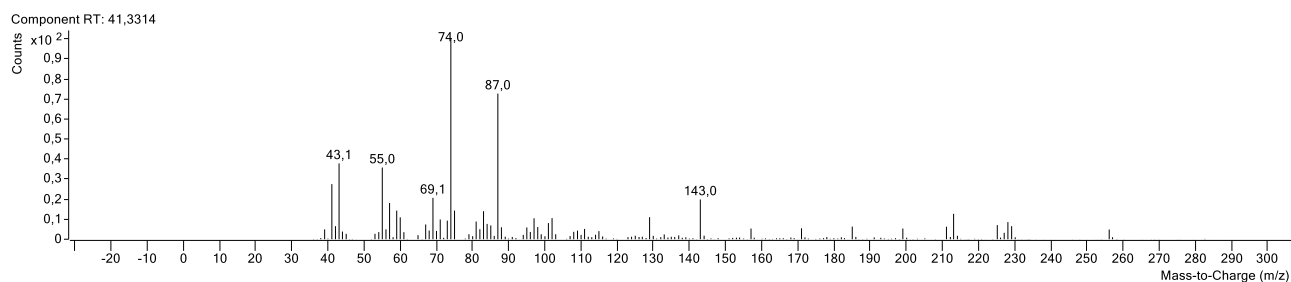
Apêndice 21 – Espectro de massas de 21



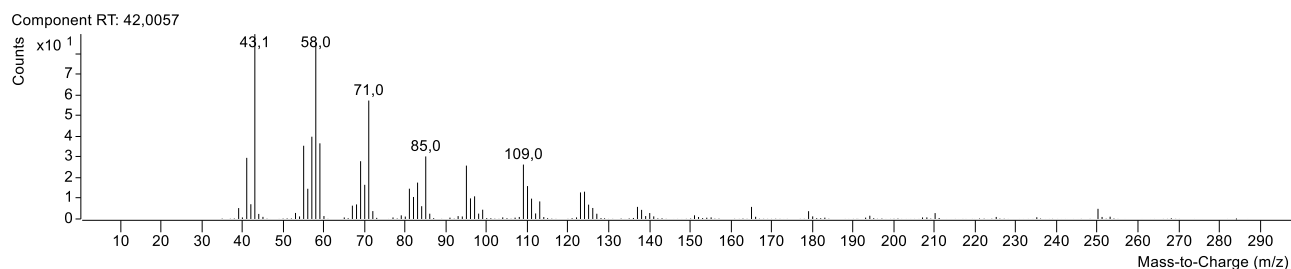
Apêndice 22 – Espectro de massas de 22



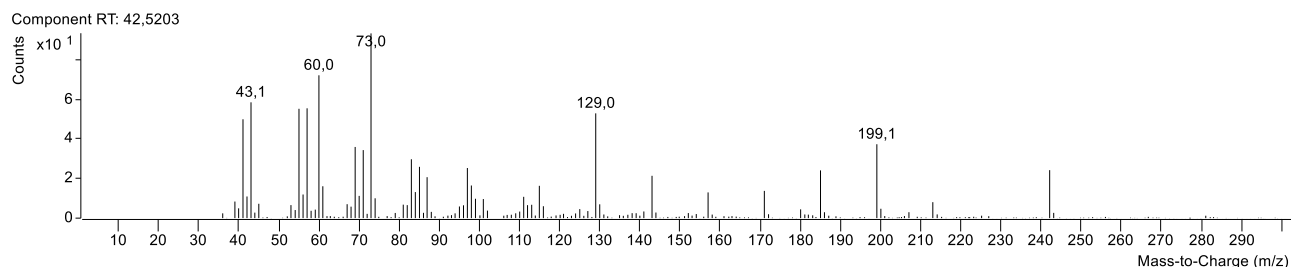
Apêndice 23 – Espectro de massas de 23



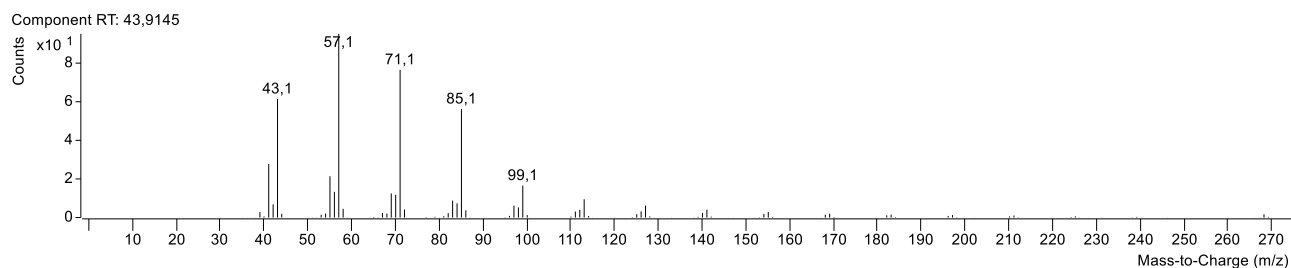
Apêndice 24 – Espectro de massas de 24



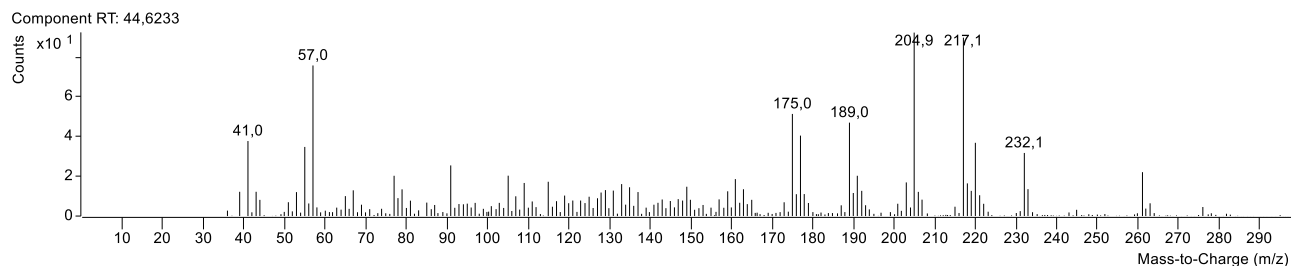
Apêndice 25 – Espectro de massas de 25



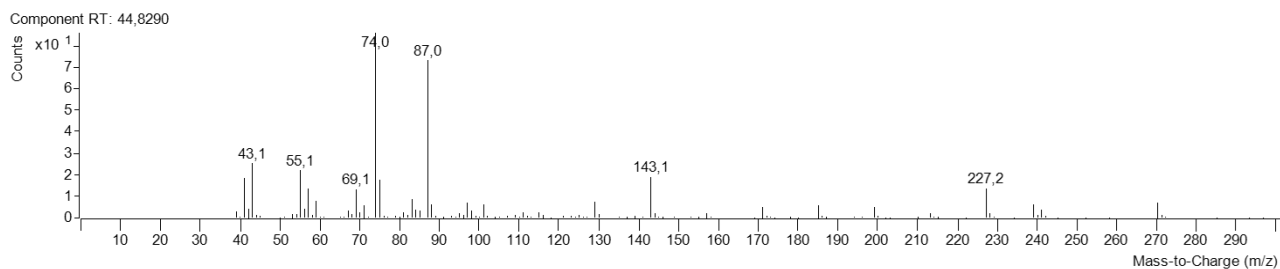
Apêndice 26 – Espectro de massas de 26



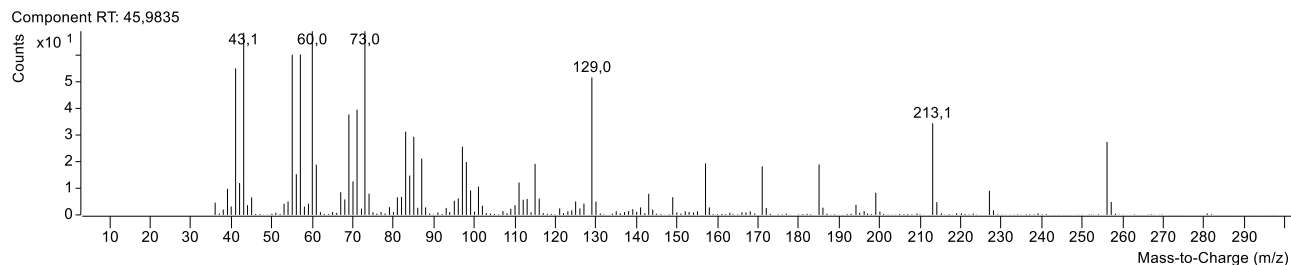
Apêndice 27 – Espectro de massas de 27



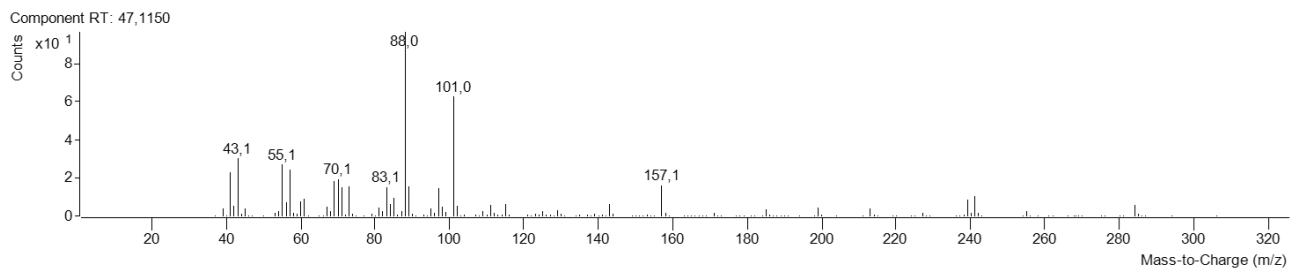
Apêndice 28 – Espectro de massas de 28



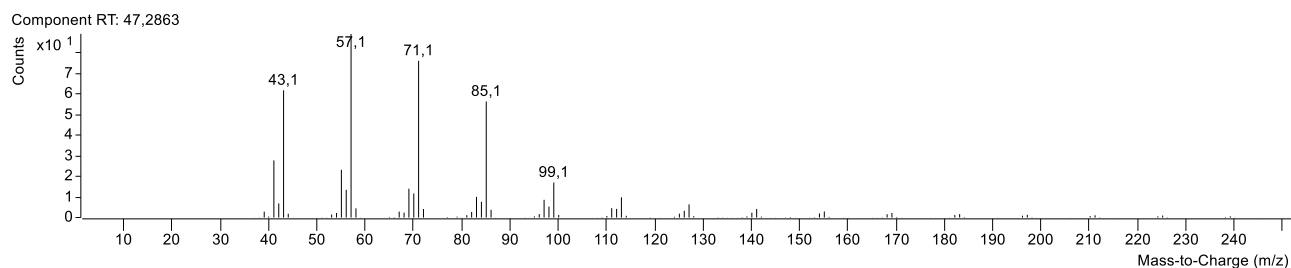
Apêndice 29 – Espectro de massas de 29



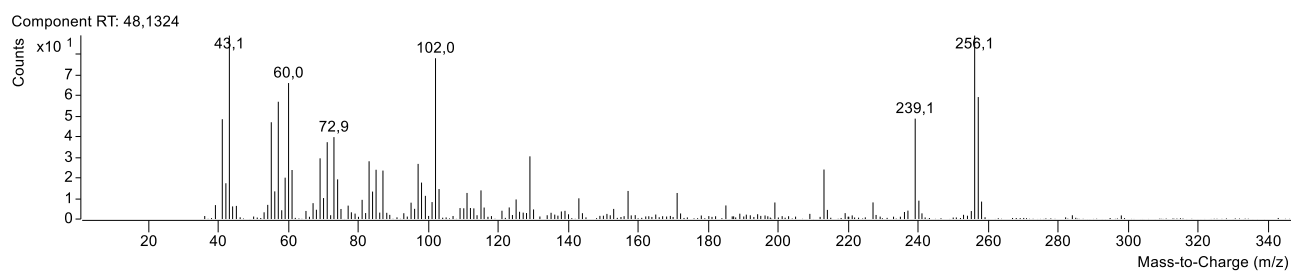
Apêndice 30 – Espectro de massas de 30



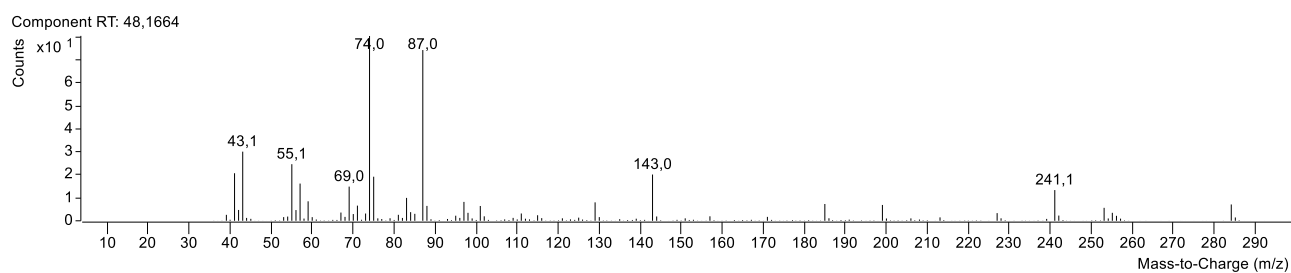
Apêndice 31 – Espectro de massas de 31



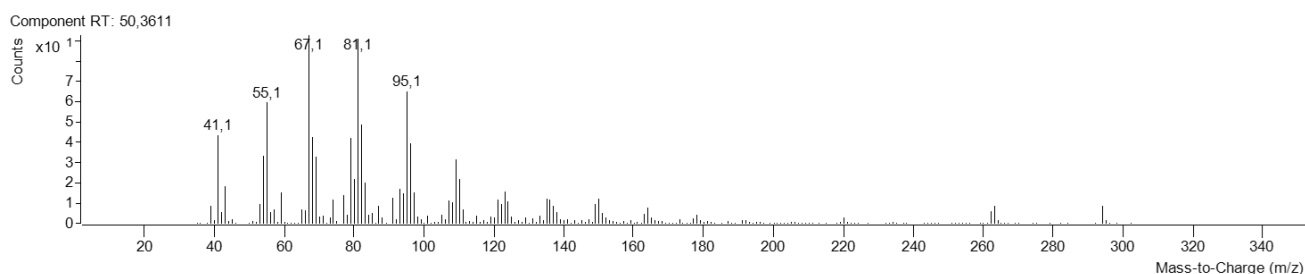
Apêndice 32 – Espectro de massas de 32



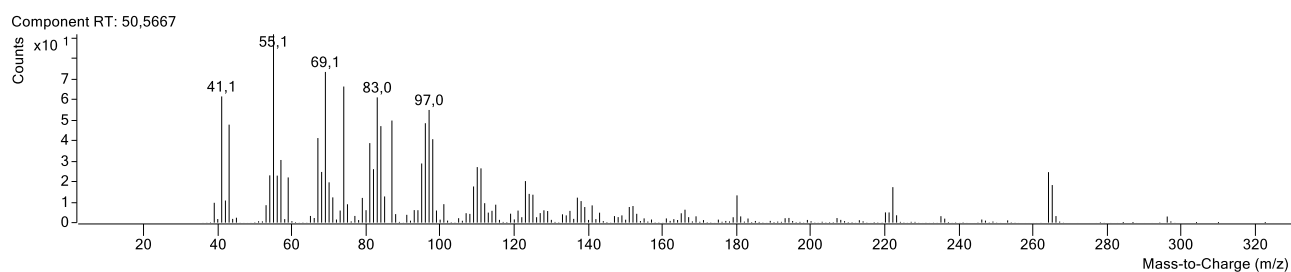
Apêndice 33 – Espectro de massas de 33



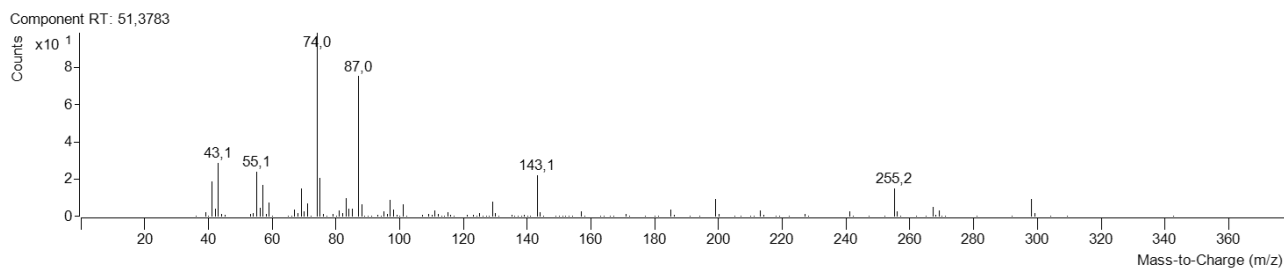
Apêndice 34 – Espectro de massas de 34



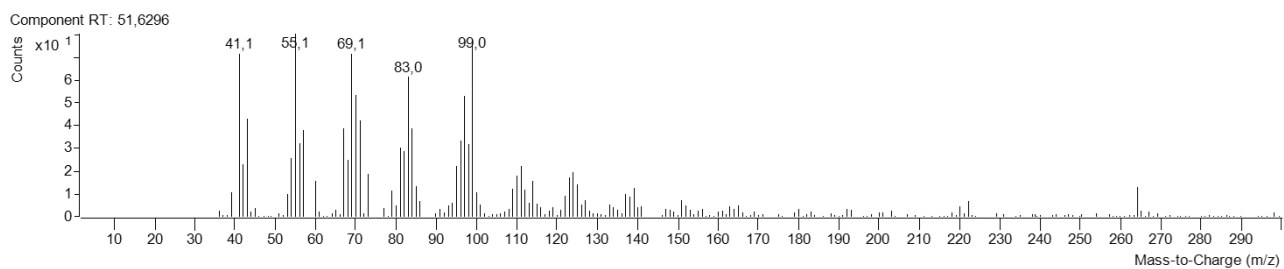
Apêndice 35 – Espectro de massas de 35



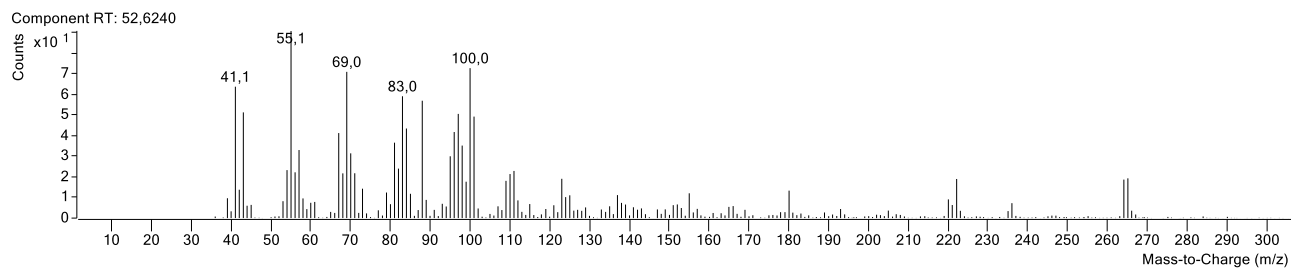
Apêndice 36 – Espectro de massas de 36



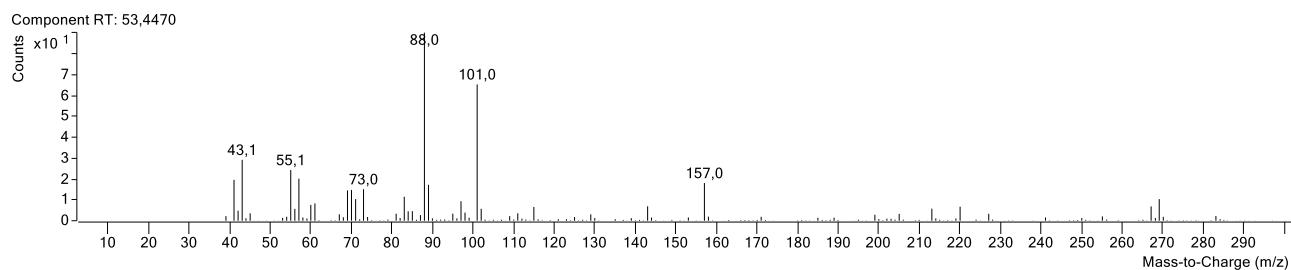
Apêndice 37 – Espectro de massas de 37



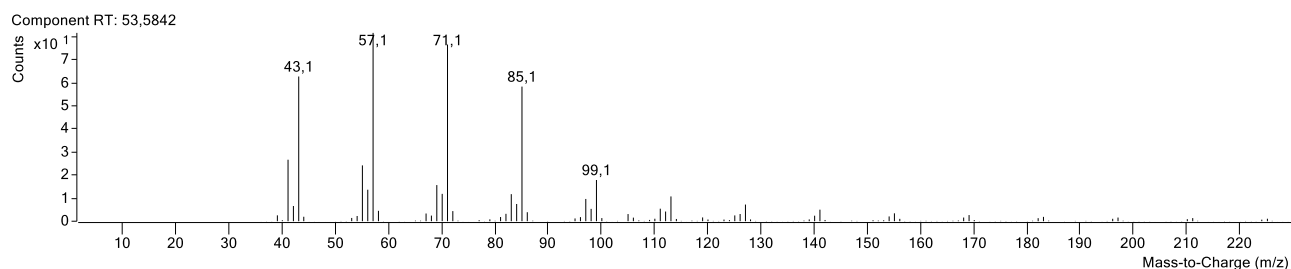
Apêndice 38 – Espectro de massas de 38



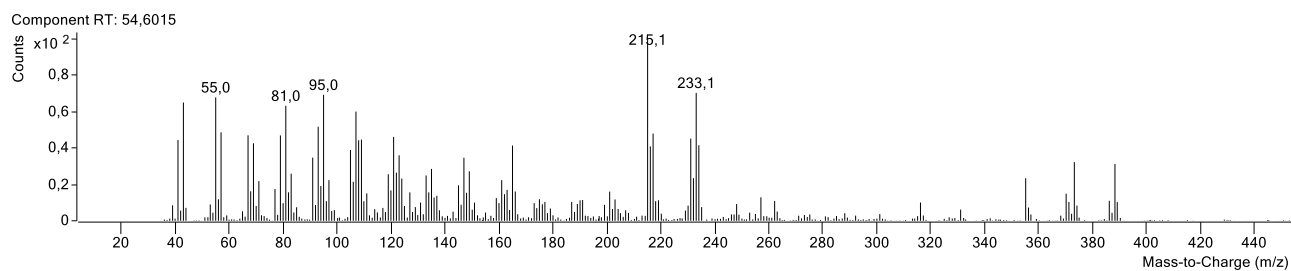
Apêndice 39 – Espectro de massas de 39



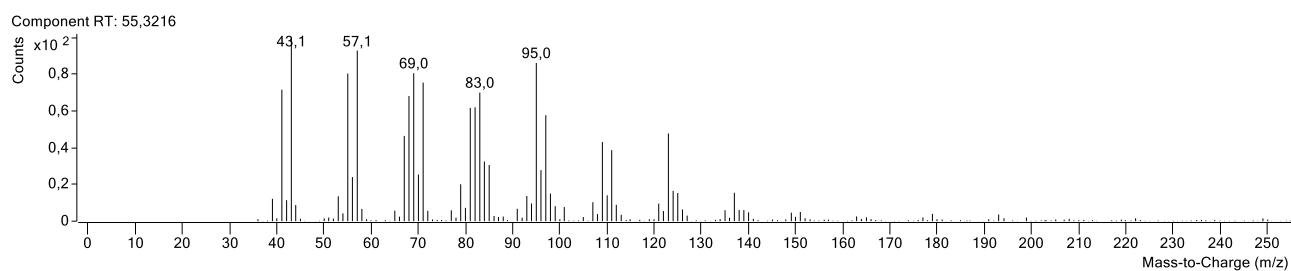
Apêndice 40 – Espectro de massas de 40



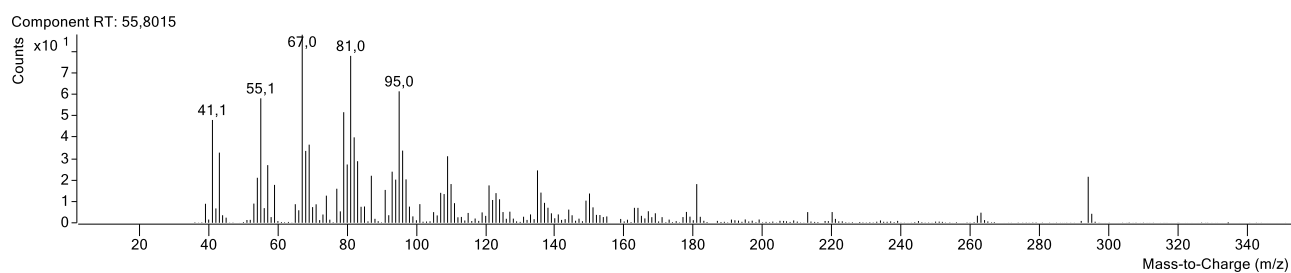
Apêndice 41 – Espectro de massas de 41



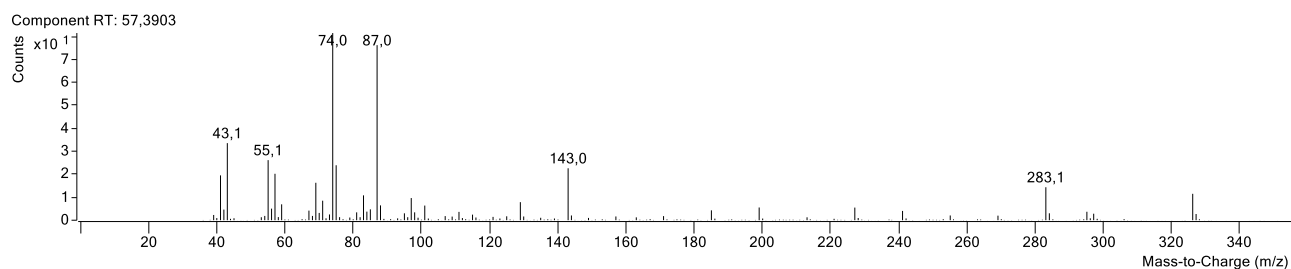
Apêndice 42 – Espectro de massas de 42



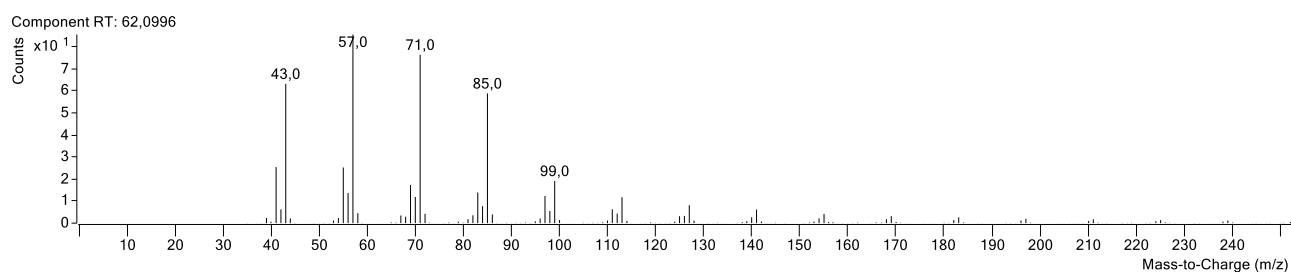
Apêndice 43 – Espectro de massas de 43



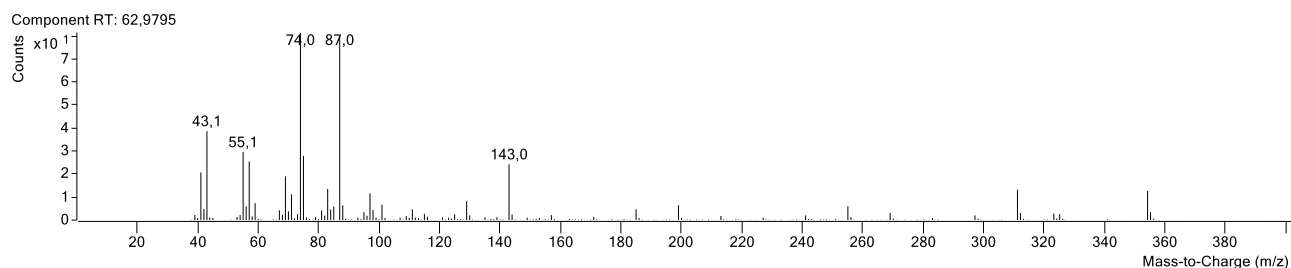
Apêndice 44 – Espectro de massas de 44



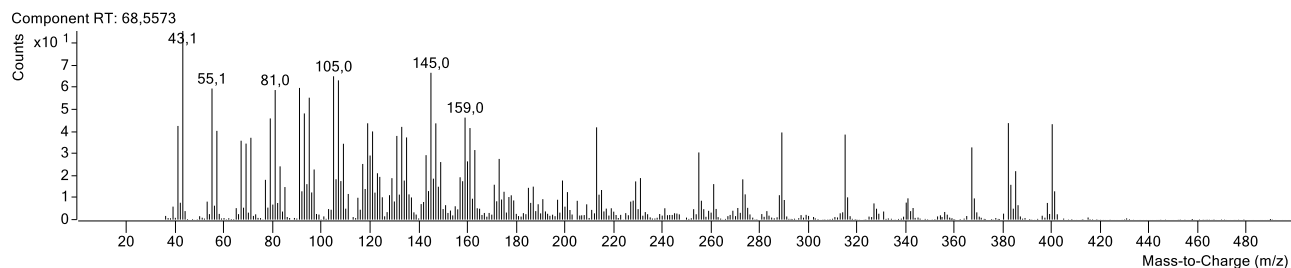
Apêndice 45 – Espectro de massas de 45



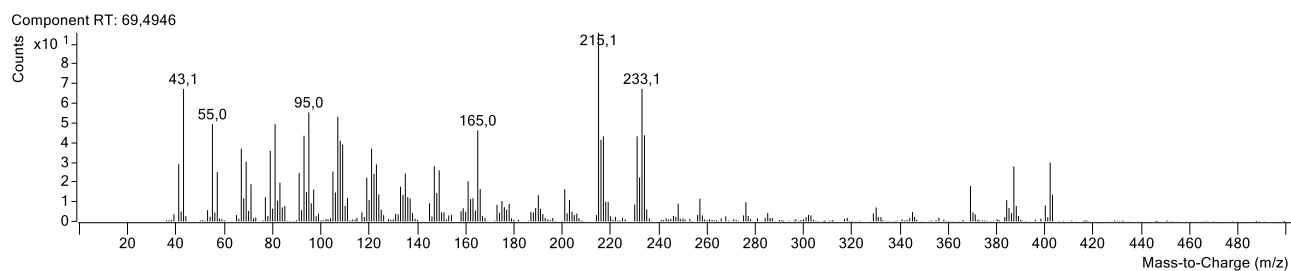
Apêndice 46 – Espectro de massas de 46



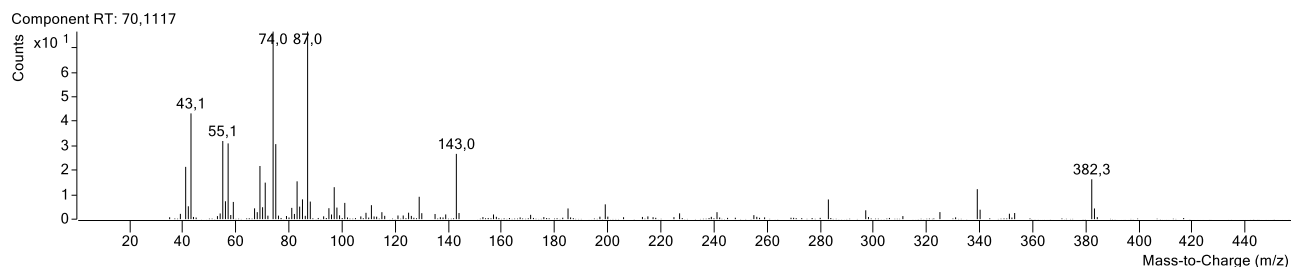
Apêndice 47 – Espectro de massas de 47



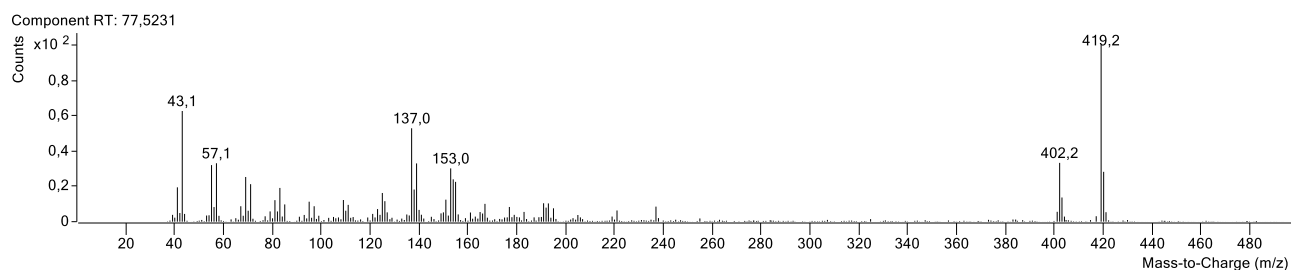
Apêndice 48 – Espectro de massas de 48



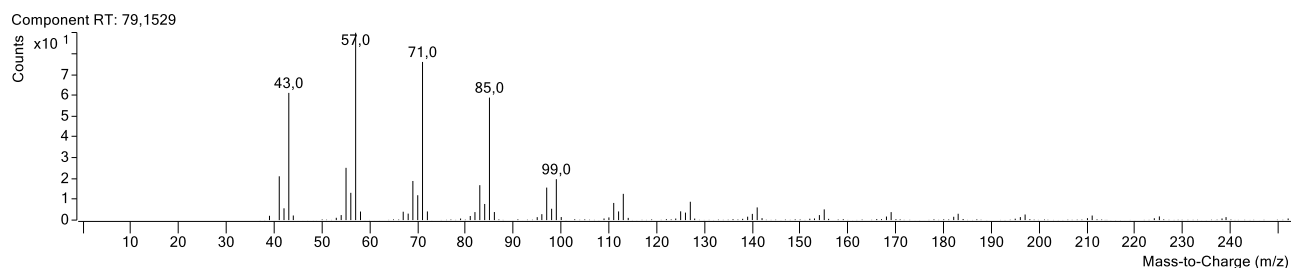
Apêndice 49 – Espectro de massas de 49



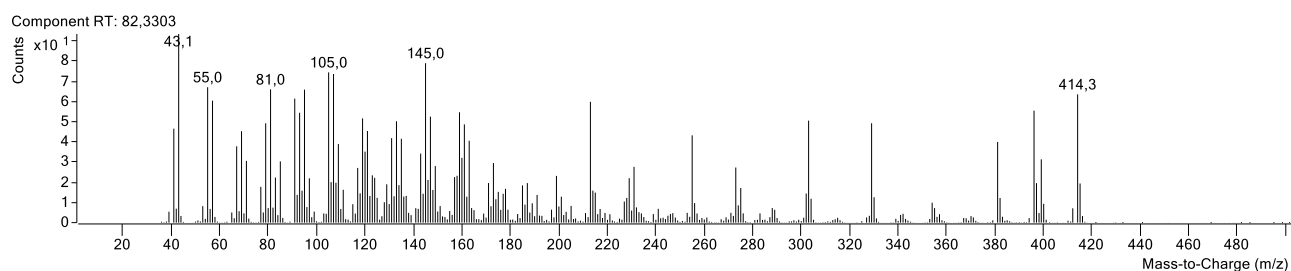
Apêndice 50 – Espectro de massas de 50



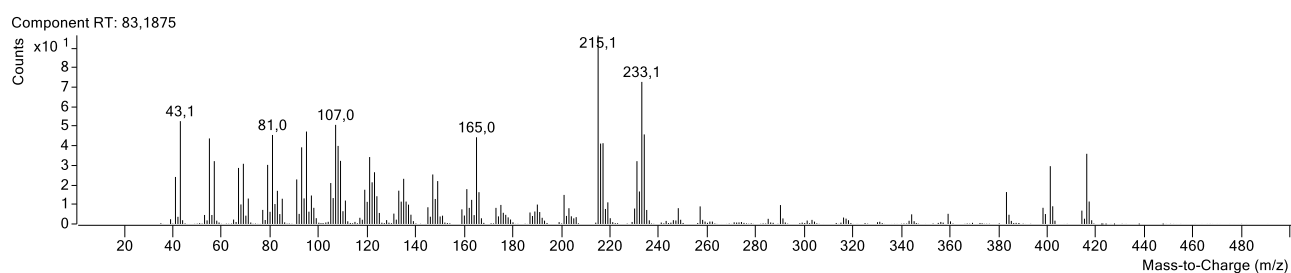
Apêndice 51 – Espectro de massas de 51



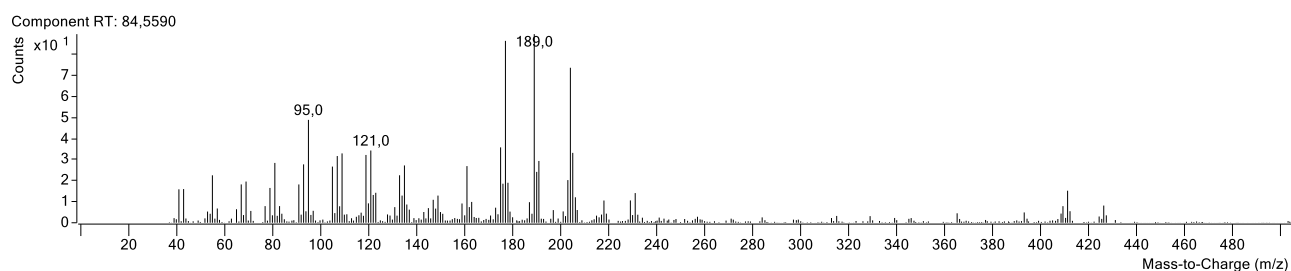
Apêndice 52 – Espectro de massas de 52



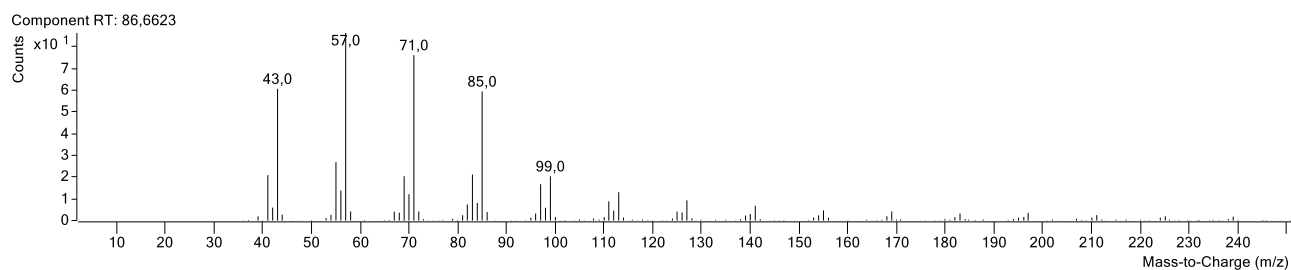
Apêndice 53 – Espectro de massas de 53



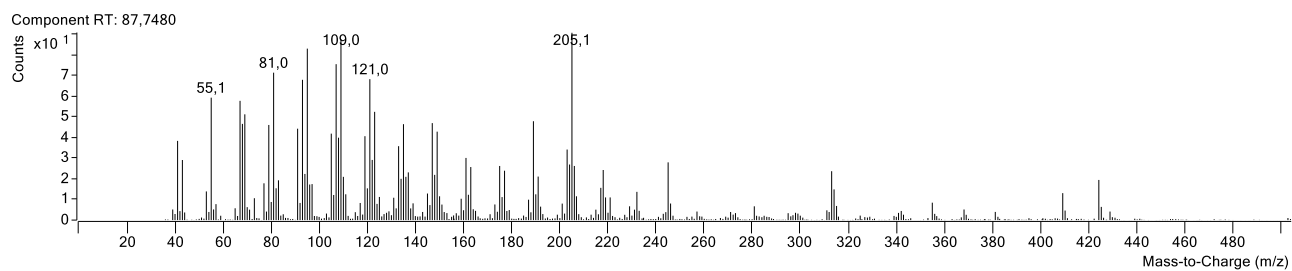
Apêndice 54 – Espectro de massas de 54



Apêndice 55 – Espectro de massas de 55



Apêndice 56 – Espectro de massas de 56



Apêndice 57 – Espectro de massas de 57

